# PCT

# ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



### DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51)	Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :	
	C12N 15/49 C12O 1/70 C07W 14/15	

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/67395

C12N 15/48, C12Q 1/70, C07K 14/15, A61K 31/70

(43) Date de publication internationale: 29 décembre 1999 (29.12.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01513

(22) Date de dépôt international:

23 juin 1999 (23.06.99)

(30) Données relatives à la priorité:

98/07920

23 juin 1998 (23.06.98)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE-INSERM [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).

(72) Inventeurs; et

- (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALLIEL, Patrick, M. [FR/FR]; 4, rue Lazare Carnot, F-92140 Clamart (FR). PERIN, Jean-Pierre [FR/FR]; 182, rue d'Aulnay, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR). RIEGER, François [FR/FR]; 38 bis, boulevard de la République, F-92100 Boulogne (FR).
- (74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Publiée

Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

- (54) Title: NUCLEIC SEQUENCE AND DEDUCED PROTEIN SEQUENCE FAMILY WITH HUMAN ENDOGENOUS RETROVIRAL MOTIFS, AND THEIR USES
- (54) Titre: FAMILLE DE SEQUENCES NUCLEIQUES ET DE SEQUENCES PROTEIQUES DEDUITES PRESENTANT DES MOTIFS RETROVIRAUX ENDOGENES HUMAINS, ET LEURS APPLICATIONS

#### (57) Abstract

The invention concerns a novel nucleic sequence and deduced protein sequence family with whole or partial human endogenous retroviral motifs. The invention also concerns the detection and/or the use of said nucleic sequences and said corresponding protein sequences or fragments of said sequences, for diagnostic, prophylactic and therapeutic uses, in particular for neuropathological conditions with autoimmune constituent such as multiple sclerosis. Said purified nucleic acid sequences comprise all or part of a sequence coding for a human endogenous retroviral sequence having at least *env*–type retroviral motifs, corresponding to the sequence SEQ ID NO:1 or to a sequence having a homology level with said sequence SEQ ID NO:1 not less than 80 % on more than 190 nucleotides or not less than 70 % on more than 600 nucleotides for *env*–type domains. The invention further concerns the use of the flanking or adjacent sequences of said sequences and controlled by the latter, as diagnostic reagents.

#### (57) Abrégé

Nouvelle famille de séquences nucléiques et de séquences protéiques déduites, qui présentent des motifs rétroviraux endogénes humains complets ou partiels. Détection et/ou utilisation desdites séquences nucléiques et desdites séquences protéiques correspondantes ou de fragments de ces séquences, dans le cadre d'applications diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, en particulier pour des neuropathologies à composante autoimmune comme la sclérose en plaques. Lesdites séquences d'acide nucléique purifié comprennent tout ou partie d'une séquence codant pour une séquence rétrovirale endogéne humaine, qui présente au moins des motifs rétroviraux de type env, répondant à la séquence SEQ ID NO:1 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie avec ladite séquence SEQ ID NO:1 supérieur ou égal à 80 % sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70 % sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type env. Utilisation des séquences flanquantes ou adjacentes desdites séquences et contrôlées par ces dernières, comme réactifs de diagnostic.

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
ΑZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	ТJ	Tadjikistan
$\mathbf{BE}$	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
$\mathbf{BF}$	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
ВJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	zw	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	$\mathbf{LC}$	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

FAMILLE DE SEQUENCES NUCLEIQUES ET DE SEQUENCES PROTEIQUES DEDUITES PRESENTANT DES MOTIFS RETROVIRAUX ENDOGENES HUMAINS, ET LEURS APPLICATIONS

La présente invention est relative à une nouvelle famille de séquences nucléiques et de séquences protéiques déduites, qui présentent des motifs rétroviraux endogènes humains complets ou partiels, ainsi que des séquences flanquantes ou adjacentes desdites séquences, et contrôlées par ces dernières : modification de l'expression ou altération de la structure (polyadénylation, épissage alternatif...) desdites séquences flanquantes.

5

10

15

20

30

L'invention est également relative à la détection et/ou à l'utilisation desdites séquences nucléiques et desdites séquences protéiques correspondantes, dans le cadre d'applications diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, en particulier pour des neuropathologies à composante autoimmune comme la sclérose en plaques.

L'invention concerne aussi l'obtention de sondes nucléiques double brins et simple brin anti-sens, de ribozymes, aptes à moduler la réplication virale (T.R. Cech, Science, 1987, 236, 1532-1539; R.H. Symons, Trends Biochem. Sci., 1989. 14, 445-450) des molécules recombinantes correspondantes, et des anticorps associés.

Les rétrovirus sont des virus qui se répliquent uniquement en utilisant la voie inverse du traitement classique de l'information génétique. Ce processus, nommé transcription inverse, est médié par une ADN polymérase ARN dépendante ou transcriptase reverse, codée par le gène pol. Les rétrovirus codent aussi au minimum pour deux gènes additionnels. Le gène gag code pour les protéines du squelette, matrice, nucléocapside et capside. Le gène env code pour les glycoprotéines d'enveloppe. La transcription rétrovirale est régulée par des régions promotrices ou "enhancers", 25 situées dans des régions hautement répétées ou LTR (Long Terminal Repeat) et qui sont présentes aux deux extrémités du génome rétroviral.

Lors de l'infection d'une cellule, la polymérase fait une copie ADN du génome ARN; cette copie peut alors s'intégrer dans le génome humain. Les rétrovirus ne tuent pas les cellules qu'ils infectent, mais au contraire améliorent souvent leur rapidité de croissance. Les rétrovirus peuvent infecter des cellules germinales ou

des embryons à un stade précoce ; ils peuvent dans ces conditions, intégrer la lignée germinale et être transmis par transmission mendélienne verticale, ce qui constitue la relation la plus étroite entre un hôte et son parasite. Ces virus endogènes peuvent dégénérer au cours des générations de l'organisme hôte et perdre leurs propriétés initiales. Cependant certains d'entre eux peuvent conserver tout ou partie de leurs propriétés ou des propriétés des motifs les composant, ou encore acquérir de nouvelles propriétés fonctionnelles présentant un avantage pour l'organisme hôte, ce qui expliquerait la préservation de leur séquence.

L'existence de motifs endogènes présentant de longs cadres de lecture ouverts et/ou soumis à une forte pression de sélection peut donc être indicatrice d'une fonction biologique préservée ou acquise, qui peut correspondre à un bénéfice pour l'organisme hôte. Ces séquences rétrovirales peuvent aussi subir, au cours des générations, des modifications discrètes qui vont être à même de réveiller certaines de leurs potentialités et engendrer ou favoriser des processus pathologiques. Il est apparu récemment nécessaire de faire le bilan et d'identifier ces séquences afin de pouvoir évaluer leur impact fonctionnel.

Les séquences rétrovirales endogènes humaines ou HERVs représentent une part importante du génome humain. Ces régions rétrovirales se présentent sous plusieurs formes :

- des structures rétrovirales endogènes complètes associant des motifs gag, pol et env, flanqués de séquences nucléiques répétées, qui montrent une analogie significative avec la structure LTR-gag-pol-env-LTR des rétrovirus infectieux,
- des séquences rétrovirales tronquées; par exemple, les rétro transposons sont privés de leur domaine env et les rétroposons ne possèdent pas les régions env et LTR.

Jusqu'à présent l'étude de ces régions du génome a été négligée chez l'Homme pour deux raisons essentielles :

l'existence d'insertions/délétions qui peuvent décaler le cadre de
 lecture et de mutations qui modifient la séquence. Ces modifications entraînent des altérations de la structure et par conséquent de la fonction biologique de ces motifs.

15

20

25

- l'absence d'associations avérées avec des pathologies humaines.

La connaissance, récente de fragments significativement représentatifs du génome humain et une orientation des recherches vers une étude structure/fonction des motifs rétroviraux endogènes, ont permis de préciser l'intérêt de ces régions. L'implication de séquences endogènes tronquées ou complètes dans des pathologies chez l'animal est documentée; par exemple leur association avec des processus tumoraux a été clairement mise en évidence (S.K. Chattopadhyay et coll., 1982, Nature, 295, 25-31). Une recherche visant à préciser l'association ou l'influence des HERVs dans des pathologies humaines se justifie donc aujourd'hui.

Une classification des éléments HERV a été proposée (Tönjes R.R. et al., AIDS & Hum. Retrovirol., 1996, 13, S261-S267; A.M. Krieg et al., FASEB J., 1992, 6, 2537-2544). Elle est basée sur une homologie de ces séquences avec des rétrovirus isolés chez les animaux, à l'aide de sondes rétrovirales hétérologues. En effet, en général, les HERVs présentent relativement peu d'homologie avec des rétrovirus infectieux humains connus.

Les familles de classe I présentent une homologie de séquence avec les rétrovirus de mammifères de type C; on peut citer notamment la superfamille ERI, proche du virus MuLV (murine leukemia virus) et du virus BaEV (baboon endogenous virus).

Les familles de classe II présentent une homologie de séquence avec les rétrovirus de mammifères de type B tel que le MMTV (mouse mammary tumour virus) ou les rétrovirus de type D tel que le SRV (squirrel monkey retrovirus).

D'autres familles ont également été décrites ; parmi celles-ci, on peut citer des HERVs qui présentent, de manière exceptionnelle, une homologie partielle avec HTLV-1 (RTVL-H) ou des virus de primates ; HRES-1, par exemple, présente une homologie de séquence avec des HTLVs.

Les programmes de très grand séquençage du génome humain permettent aujourd'hui de disposer d'un nombre significatif de nouvelles séquences rétrovirales. L'usage de logiciels de traitement de données permet d'identifier et d'analyser ces gènes. Dans ce contexte une recherche systématique portant sur l'ensemble des informations disponibles à ce jour a été engagée afin d'identifier de nouvelles séquences WO 99/67395

5

10

15

20

25

30

PCT/FR99/01513

4

rétrovirales endogènes humaines en fonction de certains critères d'analyse :

- présence de longs cadres de lecture ouverts conservés au cours de l'évolution de l'organisme hôte et pouvant laisser envisager une fonction biologique.

- analogie avec des séquences déjà caractérisées en dehors ou dans le domaine des rétrovirus,

- localisation dans des régions de susceptibilité pour certaines pathologies ou à proximité de gènes essentiels, par exemple dans les domaine du cancer. des régulation du système immunitaire ou dans certaines neuropathologies.

Les recherches effectuées par les Inventeurs, dans des bases de données de séquences leur ont permis d'identifier un ensemble de séquences ou de motifs rétroviraux endogènes dont l'expression normale ou pathologique peut favoriser ou perturber un effet protecteur vis-à-vis de processus pathologiques, ou intervenir dans le déclenchement ou l'aggravation de pathologies.

La présente invention a pour objet un fragment d'acide nucléique purifié, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie d'une séquence codant pour une séquence rétrovirale endogène humaine, qui présente au moins des motifs rétroviraux de type *env*, répondant à la séquence SEQ ID NO:1 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie avec ladite séquence SEQ ID NO:1 supérieur ou égal à 80% sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70 % sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type *env*.

On entend par séquence homologue, aussi bien une séquence qui présente une identité complète ou partielle avec la séquence SEQ ID NO:1 précitée qu'une séquence qui présente une similarité partielle avec ladite séquence SEQ ID NO:1.

Selon un mode de réalisation avantageux dudit fragment, il présente à la fois des motifs rétroviraux correspondant à un domaine *env* et répondant à la séquence SEQ ID NO:1 et des motifs rétroviraux correspondant à un domaine *gag* et répondant à la séquence SEQ ID NO:2 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie supérieur ou égal à 80 % sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70 % sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type *env* et un niveau d'homologie supérieur ou égal à 90 % sur plus de 700 nucléotides ou supérieur ou

égal à 70 % sur plus de 1200 nucléotides pour les domaines de type *gag*, lesquels motifs ne présentent aucune insertion ou délétion de plus de 200 nucléotides.

Les dits fragments constituent une nouvelle famille de séquences rétrovirales endogènes humaines (famille HERV-7q) qui présente une homologie de séquence avec les rétrovirus MSRV, tels que décrits dans la Demande Internationale WO 97/06260; les dits fragments selon la présente invention présentent:

- deux motifs nucléotidiques répétés de 711 pb (figure 3), présentant des signaux caractéristiques identifiés dans des LTRs (*Long Terminal Repeats*): promoteurs de transcription de type boîtes TATAA ou CCAAT. Ces domaines répétés encadrent trois motifs déduits de type-gag, pol et env (figure 2).

10

15

20

- un motif de type *env* (positions 6965 nt - 9550 nt sur la séquence SEQ ID NO:3 ou sur la figure 1) qui contient un long cadre de lecture ouvert de 1620 nucléotides (positions 7874-9493 de la séquence ID NO:3 et figure 1), codant pour une protéine de séquence inédite de 540 acides aminés appelée envérine (figure 4 et SEQ ID NO:26) et fragment souligné de la figure 18. On retrouve à l'intérieur du domaine trans-membranaire de ce domaine *env*, un motif peptidique de type CKS-25/CKS-17 (figure 5), reconnu pour présenter des fonctions immunosuppressives sur les cellules lymphocytaires hôtes (M. Mitani et coll., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 84, 237-240). Un domaine de type doigt de zinc (*zinc-finger*) HX<sub>3-4</sub>HX<sub>22</sub>. <sub>33</sub>CX<sub>2</sub>C (Kulkolski et coll., 1992, *Mol. Cell. Biol.*, 12, 2331-2338), que l'on retrouve dans des domaines de type intégrase est identifié dans un autre cadre de lecture. Ce domaine *env* particulier signe la caractéristique de nouveaux motifs rétroviraux endogènes.

- le motif (positions 3065 nt - 4390 nt sur la séquence SEQ ID NO:3)

de type-gag codant pour des motifs protéiques selon la figure 6 (SEQ ID NO:58)

(positions 3118-4198 de la SEQ ID NO:3) a été identifié grâce à des analogies avec des domaines gag connus. On retrouve, par exemple, la région d'homologie majeure

QX3EX7R (Benit et coll., 1997, J. Virol., 71, 5652-5657). Le motif de fixation des acides nucléiques CX2CX3-4HX4C, situé en position C-terminale, est identifié dans un autre cadre de lecture (Covey et coll., 1986, Nucleic Acids Res., 14, 623-633). En amont du domaine gag on détecte un motif de 182 nucléotides répété deux fois (figure

1).

15

20

25

- le domaine *pol* présente les consensus classiques d'une région *pol* de rétrovirus au niveau des domaines protéase, transcriptase reverse et RNAse H. On retrouve dans *pol* un motif proche du consensus **LLDTGA** (Weber et coll.. 1988, Science, **243**, 928-931). Les motifs **D** et **AF**, **LPQ** et **SP**, et **YVDD** (Xiong et Eickbush, 1990, EMBO J., **9**, 3353-3362), sont respectivement retrouvés dans les 3°, 4° et 5° boîtes d'homologie. Les motifs **YTDGSS** et **TDS** sont présents dans la région de la RNAse H,

- les régions gag et pol pourraient être considérées comme jointives 10 avec un passage de la région gag à la région pol par un décalage du cadre de lecture.

La présente invention englobe les séquences appartenant à la famille HERV-7q telle que définie ci-dessus (présence de la séquence SEQ ID NO:1 ou d'une séquence homologue ou présence à la fois des séquences SEQ ID NO:1 et SEQ ID NO:2) et notamment les séquences SEQ ID NO:3-22, 28 et 61 ; elle englobe également les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes ainsi que les fragments issus des régions codantes des séquences précédentes correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires. (SEQ ID NO :37-57, 59-60 et 121-122).

Ces différents fragments peuvent avantageusement être utilisés comme amorces ou comme sondes (réactifs A); ils s'hybrident spécifiquement dans des conditions de forte stringence à une séquence de la famille HERV-7q.

Parmi ces fragments, on peut citer, de préférence les fragments suivants:

- un fragment de 182 nucléotides répété deux fois, situé en amont du domaine gag aux positions 2502-2611/2613-2865 de la SEQ ID NO:3;

# Amorces et sondes spécifiques de la région gag

- une amorce G1F, sens, localisée dans la région amont du domaine gag de HERV-7q : 5' GGACCATAGAGGACACTCCAGGACTA 3' 30 (SEQ ID NO:37);

- une amorce G1R, anti-sens, localisée dans la région 3' terminale du

domaine gag: 5' CCTCAGTCCTGCTGCTGGATCATCT 3' (SEQ ID NO:38)

- le fragment de 1505 nt amplifié par le couple G1F-G1R est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits d'amplification des PCR :

5 - une amorce G2F, sens nichée : (SEQ ID NO:39) 5' CCTCCAAGCAGTGGGAGGAAGAGAATT 3' - une amorce G2R, anti-sens nichée : (SEQ ID NO:40) 5' CCTTCCCTGTGTTATTGTGGACATCATT 3' - une amorce G4F, sens nichée : (SEQ ID NO:41) 5' GGAAGAAGTCTATGAATTATTCAATGATGT 3' 10 - une amorce G3F, sens nichée: (SEQ ID NO:42) 5' GGGACACAGAATCAGAACATGGAGATT 3' - une amorce G4R, anti-sens nichée : (SEQ ID NO:43) 5' GCCTTCAGAAGAGTCAGGTGACAGAGA 3' 15 - une amorce G5R, anti-sens nichée : (SEQ ID NO:44) 5'GAGCCTCCAAAGTCCACTTGCCTGA 3' Amorces et sondes spécifiques de la région env - une amorce E1F, sens : (SEQ ID NO:45) 5' GATTTCAGTATCTACTAGTCTGGGTAGAT 3' - une amorce E1R, anti-sens : (SEQ ID NO:46) 20 5' CTAGGAAATCCAGCTAGTCCTGTCTCA 3' - le fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces E1F-E1R, est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits d'amplification des PCR.

- une amorce E2F, sens : (SEQ ID NO:47)
  - 5' CCAAGACAGCCAACTTAGTTGCAGACAT 3'
  - une amorce E2R, antisens : (SEQ ID NO:48)
  - 5' GGACGCTGCATTCTCCATAGAAACTCTT 3'
  - une amorce E3F, sens : (SEQ ID NO:49)
- 30 5' GCAATACTACATACACAACCAACTCCCAA 3'

25

	- une amorce E3R, anti-sens : (SEQ ID NO:50)
	5' GGGGGAGGCATATCCAACAGTTAGTA 3'
	- une amorce E4F, sens : (SEQ ID NO:51)
	5' CCATCTACACTGAACAAGATTTATACACTT 3'
5	- une amorce E4R, anti-sens : (SEQ ID NO:52)
	5' AATGCCAGTACCTAGTGCACCTAGCACT 3'
	- une amorce E5F, sens : (SEQ ID NO:53)
	5' CGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAA 3'
	- une amorce E6F, sens : (SEQ ID NO:54)
10	5' AGCCCAAGATGCAGTCCAAGACTAAGAT 3'
	- une amorce E5R : (SEQ ID NO:55)
	5'GCGTAGTAGAGGTTGTGCAGCTGAGAT 3'
	- une amorce ExF: (SEQ ID NO:56)
	CCCTTACCAAGAGTTTCTATGGAGAAT
15	- une amorce ExR: (SEQ ID NO:57)

Tous les oligonucléotides sont conçus pour pouvoir générer une amorce sens et une amorce anti-sens par un décalage de la séquence de l'amorce de référence de 1 à 7 nucléotides vers le côté 5' ou vers le côté 3': la modification de la séquence peut entraîner une modification de la taille de l'amorce de 1 à 7 nucléotides selon les cas. Les amorces choisies peuvent être optimisées selon les cas par un raccourcissement ou un allongement portant sur 1 à 9 nucléotides.

ACCGCTCTAACTGCTTCCTGCTGAATT

De manière préférée, l'hybridation, le clonage, le sous-clonage, l'obtention, la préparation et l'analyse des acides nucléiques, des peptides et des anticorps, le séquençage des acides nucléiques et des peptides, l'hybridation *in situ* et l'immunohistochimie sont réalisés dans les conditions décrites dans les ouvrages suivants :

- Current Protocols in Molecular Biology. Eds. F.M Ausubel, R. Brent & R.E Kingston et coll. Green Publishing associates and Wiley Interscience.
- Molecular Cloning: a laboratory manual. Eds. J. Sambrook, E.F. Fritsch & T. Maniatis. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor.

- The Practical Approach series. Eds. D. Rickwood & B.D. Ames. IRL Press and Oxford University Press. En particulier, antibodies I & II; DNA cloning I, II, III; Nucleic acid and protein sequence analysis; Nucleic acid hybridization; Nucleic acid sequencing; Oligonucleotide synthesis; Protein purification applications; Protein purification methods; Protein sequencing; Transcription and translation; Gels electrophoresis of nucleic acids; Gels electrophoresis of proteins; Genome analysis; HPLC of macromolecules; Human genetic diseases; Microcomputing in biology; Molecular neurobiology; Mutagenicity testing; Essential molecular biology I & II.

- Proteome research: New frontiers in functional genomics. Eds

10 M.R. Wilkins & coll.. Springer.

15

20

25

30

į:

La séquence rétrovirale endogène humaine (SEQ ID NO:3), située sur le bras long du chromosome 7 correspond à la séquence HERV-7q; elle présente 10,5 kb (fig. 1 et 2) et répond aux critères précédemment définis.

La recherche de domaines présentant des similitudes, tout ou partie, avec les régions gag et env de HERV-7q a abouti à l'identification de nouvelles séquences rétrovirales endogènes. Ces séquences peuvent présenter la structure d'un rétrovirus endogène complet comme la séquence rétrovirale endogène située à proximité du gène des sous-unités alpha et delta du récepteur des cellules-T, et dénommée en conséquence HERV-TcR; à titre d'exemple la figure 7 montre la comparaison des alignements nucléiques des domaines gag respectifs de HERV-7q et HERV-TcR (séquence HG12, SEQ ID NO:19). On trouve aussi des structures rétrovirales partielles. Ces domaines rétroviraux similaires à HERV-7q sont identifiées dans des séquences nucléiques indépendantes comme le montre leur localisation chromosomique. Des motifs nucléiques (appelés ici, HEx ou HGx et respectivement analogues à des domaines de type env ou gag) ressemblant aux domaines env ou gag de HERV-7q ont été retrouvés, à l'aide des banques de données précitées :

- HE2: chromosome 17 (SEQ ID NO:4),
- HE3 et HG3: chromosome 6 (SEQ ID NO:5 et 6),
- HE4: chromosome X (SEQ ID NO:7),
- HE5: chromosome X q22 (SEQ ID NO:8),
- HE6 et HG6 : chromosome 1 q23.3-q24.3 (SEQ ID NO:9 et 10),

PCT/FR99/01513

5

20

25

30

- HE7: chromosome 7 p15 (SEQ ID NO:11),
- HE8 et HG8: chromosome 19 (SEQ ID NO:12 et 13).
- HE9: chromosome X (SEQ ID NO:14),
- HE10: chromosome X q13.1-21.1 (SEQ ID NO:15),
- HE11 et HG11 : chromosome 7 q21-22 (SEQ ID NO:16 et 17),
- HE12 et HG12, dans HERV-TcR : chromosome 14 q11.2 (SEQ ID NO:18 et 19),

- HE13 (SEQ ID NO:61): chromosome 6 q24.1-24.3

La présente invention englobe également les fragments codants et non codants pour tout ou partie de l'envérine comprenant au moins 14 nucléotides et notamment les fragments codant pour la partie C-terminale de l'envérine, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine.

Ces fragments comprennent en particulier une zone critique où deux insertions de 12 nucléotides ont été caractérisées :

- une première insertion a été identifiée (séquence A), chez des individus de 2 groupes (malades et témoins). Cette insertion située entre les acides aminé 487 et 488, permet d'insérer le tétrapeptide VLQM. Une analyse comparative montre que cette insertion est identifiée dans une région homologue située dans la séquence HE13, appartenant à la famille HERV-7q. L'amplification de la séquence de type HE13, pourrait indiquer qu'il existe une altération de la séquence de l'envérine de HERV-7q, ce qui favoriserait l'amplification de la séquence contenue dans HE13. Cette observation permet aussi d'utiliser cette insertion comme élément spécifique d'amplification de séquences de type HE13.

Une deuxième insertion (séquence B) a été identifiée chez un patient présentant une SEP. L'insertion de 12 nucléotides est située au niveau de l'acide aminé 495 et code pour le tétrapeptide MQSM. Il est remarquable de constater que cette insertion est aussi identifiée dans une région homologue située dans HE13.

Séquence A: TAAACTACAAATGG<u>TTCTTCAAATGG</u>AGCCCA (SEQ ID NO:59)

11

Séquence B: GATGCAGTCCAAGA<u>TGCAGTCCATGA</u>CTAAGA (SEQ ID NO:60).

Ces observations mettent en évidence des modifications de la séquence de l'envérine de type HERV-7q qui constituent la base d'une stratégie de détection par amplification spécifique d'allèles (AS-PCR), permettant de détecter ces différences dans une population et qui pourraient correspondre, soit à une mutation/délétion associée à une certaine susceptibilité, soit à un polymorphisme, soit à une mutation/délétion associée à une pathologie comme la sclérose en plaques.

5

10

15

20

25

30

Les alignements des domaines *env* (fig. 8) et *gag* (fig. 9) explicitent les niveaux d'homologie observés entre les séquences décrites ci-dessus et les séquences homologues dans HERV-7q. Les analogies peuvent s'étendre aux motifs rétroviraux flanquants.

Une analyse des séquences étiquettes disponibles dans les banques de données montre que des transcrits appartenant à certains des membres de cette famille, en particulier HERV-7q, s'expriment essentiellement dans des tissus d'origine fœtale ou placentaire.

Des séquences polypeptidiques générées par ces transcrits peuvent donc être potentiellement produites et des fonctions ou activités biologiques peuvent être envisagées, par analogie avec des polypeptides biologiquement actifs d'origine virale ou rétrovirale; par exemple, les motifs peptidiques de type CKS-17 (Haraguchi et al., PNAS, 1995, 92, 5568-5571) (fig. 5) ou CKS-25 (Huang S.S et Huang J.S, J. Biol. Chem. 1998, 273, 4815-4818), qui présentent des fonctions immunomodulatrices sur les cellules lymphocytaires hôtes. Les différences de séquence observées et d'éventuelles modifications normales ou pathologiques, sont en particulier, à l'origine d'une modulation de la fonction.

HERV-7q représente le paradigme de la nouvelle famille de séquences rétrovirales endogènes humaines ou de motifs rétroviraux endogènes.

HERV-7q et certaines des séquences rétrovirales endogènes appartenant à sa famille, présentent un domaine de type *pol* analogue à des séquences rétrovirales de type *pol* comme par exemple la région *pol* identifiée dans le rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques et décrit par H. Perron et al. (1997, *Proc. Natl.* 

12

Acad. Sci. USA, 94, 7583-7588; Demande Internationale PCT WO 97/06260).

5

10

15

20

25

30

Toutefois, les séquences selon la présente invention se distinguent des séquences rétrovirales exogènes infectieuses analogues à MSRV antérieurement décrites en ce que les séquences gag et env, selon l'invention sont significativement différentes selon les critères précédemment définis et en fonction de certaines caractéristiques spécifiques, par exemple le long cadre de lecture ouvert du domaine env de HERV-7q; elles seraient à même de permettre de signer une pathologie lorsqu'elles présentent des insertions, des délétions, des décalages de cadre de lecture ou des mutations.

En effet, les différences observées entre les séquences humaines de type HERV-7q, qui sont isolées d'individus réputés normaux et les séquences issues de certains échantillons d'origine pathologique, ne sont pas distribuées au hasard. Des comparaisons menées entre la région *gag* provenant de particules rétrovirales infectieuses (N° d'accession EMBL: A60168, A60200, A60201, A60171...) et la séquence *gag* correspondante de HERV-7q (fig. 9), permettent d'observer que les mutations affectent préférentiellement des codons non-sens. Par exemple. deux codons non-sens dans HERV-7q sont remplacés par un codon arginine dans A60200, ce qui permet d'obtenir une séquence déduite de 109 acides aminés pour HERV-7q et de 166 acides aminés pour A60200. Les changements de base permettent en conséquence de prolonger le cadre de lecture et de coder potentiellement pour des structures polypeptidiques de plus grande taille (figure 10).

De même, une séquence de type *env* provenant de particules rétrovirales infectieuses, présente une analogie significative avec le domaine *env* de HERV-7q (figure 11). Ces analogies marquées entre séquences rétrovirales exogènes et endogènes pourraient être à l'origine du déclenchement ou de l'aggravation de certains processus pathologiques, en particulier de certaines maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques. A cet égard, on peut remarquer que certaines des séquences rétrovirales endogènes décrites dans l'invention se situent à proximité ou dans des régions réputées présenter une susceptibilité pour la sclérose en plaques : par exemple HERV-7q et la région 7q21-22 du chromosome 7, de même pour HE12 et HG12 dans HERV-TcR et la région du gène codant pour les chaînes alpha et delta du

récepteur des cellules-T, HE2 et le chromosome 17, ou HE3, HE13 et HG3 et le chromosome 6, par exemple, les séquences HE11 et HG11, autour de la région 7q 21-22 ou encore HE4, HE5, HE6, HE9, HE10 ou HG10 sur le chromosome X. Ces séquences seraient donc à même de fournir des moyens de localisation ou d'identification des gènes de prédisposition.

5

10

15

20

25

30

On n'observe aucune homologie significative avec des séquences rétrovirales endogènes déjà décrites, par contre, on peut relever une homologie limitée, permettant d'identifier une structure générale de domaine *env*: toutefois, ladite homologie est inférieure aux critères définis selon l'invention entre les domaines *env* de la séquence HERV-7q (SEQ ID NO :1) et de la séquence HERV-9 (figure 12). La figure 11 montre des homologies étendues entre la séquence HERV-7q avec une séquence rétrovirale exogène (N° d'accession EMBL : A60170).

Les séquences rétrovirales endogènes humaines appartenant à la famille de HERV-7q, peuvent protéger contre des agressions liées à l'environnement ou constituer un bénéfice pour l'individu. Cet effet bénéfique pourrait être une des raisons possibles de la pression de sélection exercée sur certaines de ces séquences et du caractère potentiellement fonctionnel des structures protéiques déduites identifiées : par exemple le long cadre de lecture ouvert apte à coder pour une nouvelle protéine et correspondant au domaine *env* de HERV-7q.

Les séquences rétrovirales endogènes humaines appartenant à la famille de HERV-7q pourraient être associées par exemple, à des pathologies en relation avec les processus liés au cancer, aux neuropathologies à composante auto-immune ou à tout autre processus pathologique en association ou non avec des virus ou rétrovirus endogènes ou exogènes. Leur action pourrait porter sur la déclaration, l'aggravation, la modification du calendrier d'apparition ou encore la protection vis à vis de la maladie.

Dans le contexte d'application à des pathologies autoimmunes (comme par exemple le lupus, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques...), on peut relever des analogies significatives entre les motifs rétroviraux endogènes identifiés et des motifs retrouvés dans des structures rétrovirales caractérisées chez des patients présentant des pathologies autoimmunes comme la sclérose en plaques : par exemple des fragments de domaine gag (récemment dispo-

20

25

30

nibles dans les banques de données) provenant de particules rétrovirales infectieuses ou encore la séquence complète du domaine *pol* correspondant au virus MSRV associé à la sclérose en plaques. Ces motifs rétroviraux possèdent des analogies significatives avec les séquences endogènes homologues de type HERV-7q, ce qui permet d'envisager une association directe ou indirecte avec des processus pathologiques, dont la sclérose en plaques, en association ou non avec MSRV.

L'intérêt de ces séquences dépasse le cadre des maladies autoimmunes. En dehors de l'importance générale des motifs rétroviraux dans le déclenchement ou l'aggravation d'un processus tumoral, bien montré en particulier dans les modèles murins (H. Fan dans *The retroviridiae*, 1994, ed. J.A. Levy, Plenum. New York, p. 313-353), ces séquences pourraient se retrouver à proximité ou au sein de gènes importants et en altérer l'expression : par exemple HERV-TcR et les gènes des sous-unités alpha et delta du récepteur des cellules T impliquées dans des perturbations de la fonction immunitaire.

La présente invention englobe, en outre, l'utilisation de séquences associées aux séquences de la famille HERV-7q pour la détection et/ou le pronostic de différentes maladies auto-immunes (neuropathologies, en particulier); ces séquences codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération (polyadénylation, épissage alternatif) est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation des motifs appartenant à la famille HERV-7q et correspondent à des transcrits ou des ADNc des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes ou encadrant des séquences rétrovirales de la famille HERV-7q.

On entend par région flanquante, toute région située à proximité (incluse dans ou incluant) une séquence rétrovirale endogène appartenant à la famille HERV-7q, telle que définie ci-dessus, jusque et y compris les gènes immédiatement contigus et/ou situés à une distance ne pouvant excéder 120 kb.

Les Inventeurs ont maintenant trouvé que la présence des séquences rétrovirales telles que définies ci-dessus, perturbent l'expression ou altèrent la structure des séquences flanquantes définies ci-après.

Les transcrits desdites séquences flanquantes (et leurs fragments,

15

25

30

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

15

notamment ceux soulignés ou en italique dans les figures 14-16, 22-26, sont définies ci-après :

- à 1021 pb en amont de HERV-7q, on identifie une séquence rétrovirale endogène appelée RH7 (SEQ ID NO:62 et figure 22); cette séquence est située en 5' de la séquence HERV-7q; dans la figure 22, la partie en italique correspond au début de la séquence HERV-7q; la séquence RH7 est soulignée; deux sites de polyadénylation putatifs sont en gras. Cette séquence SEQ ID NO:62 présente une homologie significative, sur plus de 6 kb, avec des séquences rétrovirales endogènes de type RGH (figure 13). Des séquences appartenant à cette famille s'expriment en particulier chez des patients présentant une arthrose rhumatoïde (Nakagawa et coll., (1997), Arthritis. Rheum., 40, 627- 638). La présente invention inclut également des fragments de la séquence SEQ ID NO:62, comprenant entre 14 et 50 nucléotides (utilisation comme amorces), de préférence entre 14 et 25 nucléotides ou au moins 25 nucléotides (utilisation comme sonde), lesquels fragments présentent les caractéristiques suivantes: les 4 nucléotides de l'extrémité 3' sont différents des motifs correspondant de la séquence RGH2 (séquence du bas dans la figure 13, n° accession à GenBank: D110 18).

- à moins de 9 kb en amont de HERV-7q, on identifie la séquence RAM75 (SEQ ID NO:63 et figure 14) contenant les 24 exons codants (qui couvrent près de 41 kb), du gène de l'ATPase péroxysomale PEX1. PEX1, en association avec PEX6 est responsable de l'importation des protéines péroxysomales et de la stabilisation du récepteur PEX5. Une perturbation/altération affectant PEX1 est responsable de diverses neuropathologies comme le syndrome de Zellweger, l'adrénoleucodystrophie néonatale et la forme infantile de la maladie de Refsum (Reuber et coll., (1997), Nature Genet., 17, 445- 448). On peut rappeler que la fonction principale des péroxysomes est associée au métabolisme des acides gras, en particulier par des processus de β-oxydation. Une altération du gène identifié dans la séquence RAM75 ou de son expression, par modification de la fonction des régions 5' et 3' régulatrices ou encore par modification des épissages ou des processus de polyadénylation, en particulier sous l'influence de motifs rétroviraux voisins, seraient à même de perturber l'expression ou la structure de l'ATPase et par conséquent de perturber une des

WO 99/67395

5

10

25

30

16

PCT/FR99/01513

fonctions péroxysomales, en particulier le métabolisme des lipides, en particulier myéliniques, avec des conséquences pour certaines pathologies, dont des neuropathologies, comme la sclérose en plaques; les parties soulignées (figure 14) correspondent aux 24 exons codants.

La présente invention inclut également les fragments de la séquence SEQ ID NO:63, inclus dans les 24 exons codants précités et comprenant au moins 14 nucléotides.

L'analyse du profil d'expression (transcrits et protéines) de la séquence RAM75 (SEQ ID NO:63) est un bon indicateur du diagnostic différentiel des neuropathologies à composante auto-immune.

A la figure 14, les exons codants sont soulignés. Les codons d'initiation et non-sens ainsi que les sites putatifs de polyadénylation sont en gras et soulignés.

- à 0.7 kb en aval de la séquence HERV-7q et sur près de 17 kb
 15 (SEQ ID NO:64 et figure 15), on identifie la séquence nucléotidique RAV73, où l'on détecte des séquences étiquettes et des exons potentiels aptes à produire une ou plusieurs séquences polypeptidiques; l'invention inclut également des fragments de cette séquence SEQ ID NO:64 compris dans les séquences étiquettes et les exons potentiels tels qu'ils apparaissent (parties soulignées) à la figure 15, lesquels
 20 fragments comportent au moins 14 nucléotides.

- à 120 kb en amont de la séquence HG3, et sur 15 kb, se trouve la séquence nucléotidique RBP3 (SEQ ID NO:65 et figure 23), qui couvre l'extrémité 3'du gène codant pour un facteur de transcription de la famille Blimp-1 (SEQ ID NO:119 et figure 25), une protéine de 789 acides aminés qui est un répresseur de l'expression du gène de l'interféron-béta (Keller et Maniatis, Genes Dev., (1991), 5, 868-879), qui est déjà associé à certaines pathologies malignes (Mock et coll., Genomics, (1996), 37, 24-28), et qui pourrait jouer un rôle dans la différenciation et la pathogenèse des cellules B. L'intérêt de l'association possible de la séquence rétrovirale endogène contenant les motifs HG3 et HE3 et de Blimp-1 est multiple, dans le cas de pathologies, et en particulier la sclérose en plaques. Blimp-1 agit en particulier sur les cellules B dont on connaît la contribution dans les processus inflammatoires

15

20

25

30

associés à la sclérose en plaques. Blimp-1 est capable de bloquer l'induction virale du promoteur INFβ dont on connaît l'aptitude à réduire la fréquence des poussées et la progression lésionnelle chez des patients atteints de SEP. Une perturbation de l'expression ou de la structure de Blimp-1, en relation avec un élément rétroviral de type HERV-7q, est associée en conséquence à des neuropathologies ou à des maladies à caractère auto-immun, comme la sclérose en plaques ; cette séquence nucléotidique RBP3 (SEQ ID NO:65) contient des motifs nucléotidiques identifiés dans la séquence nucléique codant pour le gène Blimp-1 ; l'invention inclut aussi la détection des séquences ARNm de la protéine Blimp-1 (SEQ ID NO:119).

et HG3, se trouve située dans la région HI3 correspondant à un intron s'étendant sur plus de 46 kb (SEQ ID NO:66), d'un gène qui pourrait coder pour l'analogue d'APS (figure 24), une protéine de 275 acides aminés spécifique d'apoptose, surexprimée dans différents cellules en culture après déclenchement d'un processus apoptotique (Hammond et coll., FEBS Lett., (1998), 425, 391- 395). L'intron se situe au niveau de l'acide aminé 231 d'APS. L'extrémité de HE3 est à plus de 12 kb de l'extrémité 5' de l'intron, alors que HG3 est situé à plus de 28 kb de l'extrémité 3' de l'intron. Des processus apoptotiques sont associés à la sclérose en plaques. En particulier, il a été décrit un processus apoptotique affectant des astrocytes et des oligodendrocytes en présence d'une fraction purifiée de liquide céphalo-rachidien de patients atteints de sclérose en plaques (Ménard et coll., J. Neurol. Sci., (1998), 154, 209- 221).

Enfin, il faut souligner que la région nucléique contenant HE3, HG3, HI3 et RBP3 est localisée au niveau du bras court du chromosome 6, en 6p21, qui est une région proposée de susceptibilité à la sclérose en plaques (The Multiple Sclerosis Genetic Group, Nature Genet., (1996), 13, 469-472).

L'interaction entre les séquences de type HERV-7q et les séquences flanquantes et l'importance de l'établissement d'un profil d'expression incluant une ou plusieurs des séquences précitées pour établir un diagnostic différentiel d'une neuro-pathologie apparaît encore plus du fait que l'on observe que les séquences HG12 et HE12 sont situées dans une région intronique du gène codant pour les sous-unités alpha et delta des récepteurs des cellules T. Les récepteurs des cellules T sont impli-

qués dans les processus de régulation immunitaire et leur influence a été proposée dans le cas de maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques.

L'invention a également pour objet les transcrits générés à partir des séquences précitées ainsi que celles présentant éventuellement des modifications avec les séquences de référence décrites dans l'invention lorsqu'ils sont exprimés chez certains patients.

En effet, les systèmes de régulation de l'expression des protéines rétrovirales de HERV-7q, qui sont présents dans les motifs de type LTR, pourraient influencer l'expression de gènes situés dans le voisinage chromosomique proche ou éloigné et induire des perturbations à caractère immunologique et/ou neurologique. Par exemple la séquence rétrovirale endogène HERV-TcR, se trouve à proximité immédiate des gènes des sous-unités alpha et delta du récepteur des cellules-T précédemment décrit. Les motifs de type LTR pourraient aussi coder pour des superantigènes (Acha-Orbea et Palmer, 1991, *Immunol. Today*, 12, 356-361). D'une manière générale des protéines rétrovirales de type HERV-7q ou apparenté, ou leurs formes tronquées ou partielles pourraient être impliquées dans des phénomènes de cytotoxicité ou de superantéginicité, comme par exemple celles issues du long cadre de lecture ouvert identifié dans le domaine *env* (figure 4).

10

15

20

25

Des séquences du type des LTR 5' et 3' de HERV-7q, fortement conservées sont concernées par de tels effets régulateurs. A titre d'exemple on décrit LTX, une séquence comparable à celle d'une LTR de HERV-7q (SEQ ID NO:67 et figure 16), et qui se trouve au cœur d'un intron de plus de 49 kb, mais à 2 kb du site 5' donneur, du gène de FMR2 associé au X-fragile et codant pour une protéine de 1311 acides aminés (figure 26). Les LTR modulent l'épissage alternatif (Kapitonov et Jurka, (1999), J. Mol. Evol., 48, 248- 251), l'expression du gène, la fixation sur des protéines nucléaires (Akopov et coll., (1998), FEBS Lett., 421, 229- 233), ou permettent l'obtention d'un signal de polyadénylation alternatif (Goodchild et coll., (1992), Gene, 121, 287- 294).

D'une manière générale, on peut remarquer l'existence de plusieurs séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q (HE4, HE5, HE9, HE10), situées au niveau du chromosome X qui représente le chromosome associé au plus grand

nombre de pathologies.

10

15

20

25

30

A cet égard, on peut relever que des motifs rétroviraux issus de régions défectives sont aptes à présenter des fonctions biologiques: par exemple, la protéine d'enveloppe p15E issue de motifs rétroviraux défectifs, possède une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive (Snyderman et Ciancolo, 1984, *Immunol. Today*, 5, 240-244).

Ces structures sont vraisemblablement à même de provoquer des brèches ou d'amplifier des dérégulations dans les processus de défense immunitaire. Certains des motifs des domaines gag, env et de type LTR peuvent être associés à une fonction particulière ou peuvent contribuer à la fonction normale ou pathologique des domaines flanquants tels que définis ci-dessus (SEQ ID NO:62-67). Des recombinaisons avec un élément d'origine exogène, rétroviral ou non, peut donner lieu à la production de motifs nucléiques ou protéiques qui pourraient soit protéger, soit déclencher, ou favoriser ou aggraver une pathologie. De même, une structure rétrovirale contenant des éléments rétroviraux endogènes selon l'invention seraient à même de provoquer un processus pathologique après passage par un cycle transitoire exogène puis réintégration dans une région sensible ou critique du génome humain.

On peut ainsi obtenir des profils d'expression (transcrits et éventuellement protéines) qui correspondent aux neuropathologies précitées.

De même, la combinaison de motifs appartenant à la famille de HERV-7q, ou d'éléments induits par des motifs appartenant à la famille de HERV-7q, avec des motifs d'origine ou induits de manière exogène seraient à même de pouvoir déclencher, ou aggraver un processus pathologique ou au contraire de favoriser une protection ou une rémission partielle ou une guérison totale et définitive.

La détection rendue possible des domaines de type HERV-7q, suggère des applications possibles à la fois au niveau prophylactique, du pronostic et du diagnostic : par exemple des approches immunologiques ou d'amplification génique permettant de comparer des individus normaux servant de référence avec des patients, seraient à même de favoriser le dépistage, d'améliorer la détection précoce de la déclaration de la maladie et/ou de suivre l'évolution d'une pathologie chez des patients pouvant présenter une susceptibilité ou ayant déclaré la maladie ou encore

20

chez des individus considérés comme normaux, selon les critères cliniques actuels.

Les sondes nucléiques et immunologiques spécifiques, telles que définies, dans la présente invention sont à même de favoriser l'identification et la détection de motifs anormalement exprimés dans le cadre de pathologies associées au cancer, ou de neuropathologies en particulier auto-immunes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques.

La présente invention a également pour objet des séquences nucléiques hybrides, caractérisées en ce qu'elles comprennent des séquences ou motifs appartenant à la famille de HERV-7q, ou d'éléments induits par des motifs appartenant à la famille de HERV-7q, avec des motifs d'origine ou induits de manière exogène (séquences rétrovirales exogènes); de telles séquences hybrides sont vraisemblablement à même de pouvoir déclencher, ou aggraver un processus pathologique ou au contraire de favoriser une protection ou une rémission partielle ou une guérison totale et définitive.

10

15

20

25

30

La présente invention a également pour objet un réactif de diagnostic pour la détection différentielle de séquences nucléiques endogènes humaines complètes ou partielles, présentant des motifs rétroviraux, sélectionnés parmi les séquences SEQ ID NO:1 et/ou SEQ ID NO:2, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28, 37-57, 59-61 et 121-122, les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes, par les fragments nucléotidiques capables de définir ou d'identifier les séquences SEQ ID NO:1 et/ou SEQ ID NO:2 et toute séquence flanquante ou les chevauchant ainsi que par les fragments issus des régions codantes des séquences SEQ ID NO:1-22 et 61, correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires, éventuellement marquées avec un marqueur approprié ainsi que par les séquences telles que définies aux figures 18-21.

Les séquences des sondes nucléiques, ribonucléiques et oligonucléotidiques utilisées seront choisies dans les régions *env* et *gag* ou leur régions flanquantes : par exemple les oligonucléotides amorces pour HERV-7q, seront choisis dans les régions situées entre les nucléotides 3065 et 4390, les nucléotides 6965 et

15

20

25

9550 ou les nucléotides 2502-2865 de la SEQ ID NO:3, ainsi que dans toute séquence adjacente (amont ou aval) capable de permettre une amplification spécifique (figure 1).

Parmi les marqueurs appropriés, on peut citer, les isotopes radio-5 actifs, les enzymes, les fluorochromes, des marqueurs chimiques (biotine). les haptènes (digoxygénine) et les anticorps ou analogues de bases appropriées.

De manière préférée :

- ledit réactif est sélectionné parmi les séquences SEQ ID NO:37-57 et est apte à être utilisé comme amorce.
- ledit réactif est sélectionné parmi les séquences suivantes :
   un fragment de 1505 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ
   ID NO:37 et SEQ ID NO:38 (amorces G1F et G1R),

un fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 (amorces E1F et E1R),

un fragment de 182 nucléotides répété deux fois, situé en amont du domaine gag aux positions 2502-2611/2613-2865,

des fragments codants ou non-codants pour tout ou partie de l'envérine, comprenant au moins 14 nucléotides et notamment les fragments codant pour la partie C-terminale de l'envérine, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine,

et est apte à être utilisé comme sonde.

La présente invention a également pour objet un procédé de détection rapide et différentiel des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type *env* ou *env* et *gag*, de leurs variants normaux ou pathologiques, par hybridation et/ou amplification génique, réalisé à partir d'un échantillon biologique, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- (a) une étape dans laquelle l'on met en contact un échantillon biologique à analyser avec au moins une sonde telle que définie ci-dessus et
- (b) une étape dans laquelle on détecte par tout moyen approprié, le 30 ou les produits résultant de l'interaction séquence nucléotidique-sonde.

Conformément audit procédé, il peut comprendre :

10

15

20

25

30

- \* préalablement à l'étape (a):
- . une étape de préparation du tissu ou du liquide biologique concerné,
  - . une étape d'extraction de l'acide nucléique à détecter, et
  - . au moins un cycle d'amplification génique et
  - \* postérieurement à l'étape (b):

une étape de comparaison des séquences nucléiques obtenues dans ledit échantillon biologique avec les séquences rétrovirales endogènes humaines selon l'invention par tout moyen approprié et notamment par séquençage, Southern-blot, coupure de restriction, SSCP ou toute autre méthode permettant d'identifier une insertion ou une délétion ou encore une simple mutation entre les différentes séquences comparées.

Conformément à l'invention, les séquences rétrovirales endogènes humaines selon l'invention sont ainsi comparées aux séquences nucléiques présentes dans l'échantillon biologique à analyser et permettent la détection de séquences homologues de patients atteints de pathologies, susceptibles de mettre en jeu une modification de leur génome.

De manière avantageuse, lesdites comparaisons géniques sont menées à partir d'ADN génomique provenant d'individus témoins et de patients.

Une amplification génique classique par PCR sera menée à l'aide d'amorces 5' -sens et 3' -antisens encadrant ou comprenant la zone à étudier (zone *env* ou zone *gag*).

Également de manière avantageuse, les séquences des sondes nucléiques, ribonucléiques et oligonucléotidiques utilisées sont choisies dans les régions *env* et *gag* ou leurs régions flanquantes : par exemple les oligonucléotides amorces pour HERV-7q, seront choisis dans les régions situées entre les nucléotides 3065 et 4390 et les nucléotides 6965 et 9550, ainsi que dans toute séquence adjacente (amont ou aval) capable de permettre une amplification spécifique (figure 1), comme précisé ci-dessus. Elles sont de préférence sélectionnées dans le groupe constitué par

un fragment de 1505 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:37 et SEQ ID NO:38 (amorces G1F et G1R),

10

15

un fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 (amorces E1F et E1R).

L'étape d'amplification génique est notamment réalisée à l'aide d'une des techniques d'amplification génique suivante : amplification par la  $Q\beta$ -réplicase, PCR, LCR, ERA, CPR ou SDA.

La présente invention a également pour objet des séquences chimères, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un fragment de 17 à 40 nucléotides d'une séquence flanquante telle que définie ci-dessus associée à un motif rétroviral endogène de type HERV-7q comprenant entre 17 et 40 nucléotides, tel que défini ci-dessus.

La présente invention a également pour objet un procédé de détection des transcrits, tels que définis ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend :

- le prélèvement des ARN messagers provenant d'échantillons biologiques (tissus, cellules, fluides biologiques) témoins et d'un échantillon analogue prélevé chez des patients et
- l'analyse qualitative et/ou quantitative desdits ARNm, par hybridation *in situ*, par dot-blot, Northern-blot, RNAse mapping ou RT-PCR, à l'aide d'un réactif de diagnostic tel que défini ci-dessus.

La présente invention a également pour objet une méthode de détec20 tion et/ou d'évaluation d'une sur-expression/sous-expression ou d'une modification
d'au moins l'une des séquences ou fragments de séquences rétrovirales endogènes de
type HERV-7q et/ou de leurs séquences flanquantes associées, caractérisée en ce
qu'elle comprend :

- le dépôt sur un support approprié comme par exemple un filtre de nylon, une lame de verre ou leur équivalent, de l'ADNc ou son équivalent provenant de clones, de produits de PCR obtenus à partir d'ADN génomique, de produits de RT-PCR provenant de transcrits ou encore de séquences oligonucléotidiques spécifiques, lesdites séquences d'ADN étant des séquences ou des fragments de séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q et/ou leurs séquences flanquantes, telles que définies ci-dessus, constituées par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation

ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q et dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb, et/ou une séquence chimère telle que définie ci-dessus.

- l'hybridation dudit support avec au moins une sonde marquée de manière adéquate obtenue, par exemple, par rétrotransposition d'un mélange d'ARN provenant de cellules, de tissus ou de liquides biologiques provenant de témoins réputés normaux, de membres de populations ethniques différentes, de patients atteints de pathologies souvent associées à une expression de rétrovirus, comme les processus tumoraux, ou comme les maladies auto-immunes, et

- la détection des hybrides formés.

10

15

20

25

30

Selon un mode de mise en œuvre avantageux de ladite méthode, ledit transcrit ou ADNc est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.

Selon un autre mode de mise en œuvre avantageux de ladite méthode, ledit support comprend en outre toute séquence rétrovirale endogène ou exogène.

La méthode des puces à ADN (Bowtell, (1999), Nature Genet., 21, 25-32), est utilisée pour évaluer la modification de l'expression de tout ou partie de certaines des séquences d'origine rétrovirale de type HERV-7q et des séquences flanquantes. Brièvement de l'ADN provenant de clones, de produits de PCR obtenus à partir d'ADN génomique, de produits de RT-PCR provenant de transcrits ou encore de séquences oligonucléotidiques spécifiques, sont déposées sur un support, comme par exemple un filtre de nylon, une lame de verre ou leur équivalent. Les séquences nucléiques déposées couvrent les différents domaines rétroviraux décrits ci-dessus, ainsi que les séquences contiguës et les gènes flanquants. Afin de détecter d'éventuels processus d'épissage alternatifs, des ADN spécifiques sont synthétisés par pas de 500-600 nucléotides avec un chevauchement de 250-300 nucléotides de part et d'autre.

10

15

20

25

30

PCT/FR99/01513

Les épissages alternatifs déjà identifiés feront l'objet d'une synthèse spécifique. L'hybridation s'effectue à l'aide d'une sonde obtenue, par exemple, par rétrotransposition d'un mélange d'ARN provenant de cellules, de tissus ou de liquides biologiques provenant de témoins réputés normaux, de membres de populations ethniques différentes, de patients atteints de pathologies souvent associées à une expression de rétrovirus, comme les processus tumoraux, ou comme les maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques. Dans ce cas une fraction de µg et jusqu'à quelques µg d'ARNm ou jusqu'à quelques µg ou dizaines de µg d'ARN, selon la méthode utilisée et la taille de la puce d'ADN concernée, sont suffisants pour la synthèse de la sonde nucléique. La sonde nucléique est marquée de manière adéquate, afin d'autoriser une détection ultérieure, comme par exemple par fluorescence ou par une méthode équivalente.

L'usage de sondes bi-, voire multicolores permet de préciser l'expression concertée de plusieurs gènes en parallèle, en bénéficiant de plus d'une normalisation précise. L'acquisition des résultats est effectuée automatiquement, comme par exemple par un système de balayage laser ou son équivalent.

Deux types de puces à ADN sont conçues, d'une part des puces présentant un ensemble exhaustif de séquences, et d'autre part des puces à ADN spécifiques permettant un ciblage sur une application plus spécifique.

Par exemple, une séquence critique en ce qu'elle contiendrait une différence portant sur une délétion, voire une mutation, est détectée à l'aide d'oligonucléotides spécifiques (Wang et coll., (1998), Science, 280, 1077- 1082). Le polymorphisme associé à une base ou à une mutation est détecté à l'aide de quatre oligonucléotides possédant une des quatre possibilités de séquence au niveau d'une base (A, C G ou T): pour chaque différence ponctuelle les 4 oligonucléotides sont déposés et les intensités d'hybridation sont comparées. De plus, un épissage alternatif est détecté en utilisant des ADN correspondant à un seul exon effectif ou putatif : le gène est donc analysé exon par exon. Les puces à ADN concernent aussi, par extension, toute séquence rétrovirale endogène ou exogène, comme par exemple ERV-9, ERV-K, ERV-L, ERV-H, ERV-4, ERV-6, ERV-8, ERV-10, ERV-15, ERV-16, ERV-17, ERV-18, ERV-21, ERV-24, ERV-33, ERV-34, ERV-36, ERV-40, ERV-42, ERV-MLN, ERV-FRD, ERV-FTD...), ainsi que toutes les séquences exoniques putatives

15

20

25

30

(identifiées par l'existence de séquences étiquettes et des transcrits correspondants) ou effectives, et qui sont situées de part et d'autre jusqu'à une distance de 120 kb des séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q.

L'étude comparative est menée entre un échantillon témoin et l'échantillon à tester, dans une perspective prophylactique, diagnostique ou thérapeutique, comme par exemple: la détection précoce d'une modification de l'expression d'une des séquences, dans une cellule, un tissu ou un organisme, l'identification d'une séquence associée à une susceptibilité ou à une pathologie quelconque, le suivi de l'évolution de la pathologie, ou encore le suivi d'un traitement et l'évaluation de son efficacité.

En dehors des applications déjà énoncées, l'intérêt de la méthode permet, d'une manière plus générale, de faire un bilan des variations constatées chez un individu, ce qui constitue en quelque sorte une carte d'identité, ce qui facilite une approche épidémiologique permettant d'établir de nouvelles corrélations entre un profil particulier observé et une pathologie, en dehors de tout *a priori* concernant cette pathologie.

La présente invention a également pour objet un kit de détection et/ou d'évaluation d'une maladie auto-immune et notamment des neuropathologies à étiologie auto-immune, caractérisé en ce qu'il comprend outre les tampons nécessaires à la mise en œuvre des procédés tels que définis ci-dessus :

- des réactifs A de diagnostic tels que définis ci-dessus, et
- des réactifs B constitués par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb,

lesquels réactifs sont de préférence fixés sur un support approprié.

Selon un mode de réalisation avantageux dudit kit, lesdits réactifs B

15

20

25

sont sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires, ainsi que les séquences représentées aux figures 13-17, 22-26.

La présente invention a également pour objet des produits de traduction, caractérisés en ce qu'ils sont codés par une séquence nucléotidique telle que définie ci-dessus.

La présente invention a également pour objet un peptide, caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être exprimé à l'aide d'une séquence nucléotidique sélectionnée dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28 et 61, telles que définies ci-dessus, selon les combinaisons offertes par l'usage des différents cadres de lecture possibles (voir également figures 18-21).

Ledit peptide englobe également les peptides ou polypeptides dérivés comprenant entre 5 et 540 aminoacides (SEQ ID NO:23-36 et SEQ ID NO:58 et leurs fragments d'au moins 5 aminoacides) et notamment un fragment de 538 aminoacides, commençant à la première méthionine de la séquence SEQ ID NO:26 (envérine).

Selon un mode de réalisation avantageux desdits peptides, ils sont notamment sélectionnés parmi les séquences SEQ ID NO:23-36, 58, notamment la séquence SEQ ID NO:26 et ses fragments C-terminaux, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine.

Selon un autre mode de réalisation avantageux desdits peptides, ils sont obtenus à partir des séquences nucléiques telles que définies ci-dessus, dans lesquelles au moins un codon non-sens peut être remplacé par un codon codant pour l'un des aminoacides suivants : Phe (F), Leu (L), Ser (S), Tyr (Y), Cys (C), Trp (W), Gln (Q), Arg (R), Lys (K), Glu (E) ou Gly (G).

L'invention englobe ainsi les peptides déduits ou les protéines déduites correspondant à tout ou partie des séquences nucléiques décrites dans l'invention, et présentant éventuellement des modifications avec les séquences de références décrites dans l'invention, lorsqu'ils sont exprimés chez certains patients. En particulier, l'invention englobe les séquences complètes ou partielles obtenues selon

10

15

20

25

les 3 cadres de lecture sens et les 3 cadres de lecture inverses et complémentaires. (voir figures 18-21)

De manière avantageuse, l'analyse de la structure du domaine env de HERV-7q, appelé envérine, a permis de mettre successivement en évidence:

- un peptide signal N-terminal (région 1- 21) et deux domaines transmembranaires (région 320-340; 455-477), responsables d'interactions avec des motifs protéiques ou lipidiques membranaires,

- un motif immunomodulateur de type CKS-17(Haraguchi et coll., (1995), 92, 5568- 5571)/ CKS-25. On peut noter à cet égard, la présence d'un motif RalD à l'intérieur du peptide de type CKS-17/CKS-25 de HERV-7q et un motif RvaD en position 363 qui correspondent au consensus W/RxxD, proposé pour le site actif des TGF-β (Huang et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 27155- 27159), de puissants facteurs associés à la croissance, à la différenciation et à la morphogenèse et qui sont associés à de nombreuses pathologies humaines, comme les processus tumoraux (Tang et coll., (1998), Nat. Med., 4, 802- 807) ou les maladies neurodégénératives (Flanders et coll., (1998), Prog. Neurobiol., 54, 71- 85). Les peptides selon l'invention contenant ces motifs peuvent avantageusement servir d'antagonistes en inhibant la fixation des TGF-β sur leurs récepteurs naturels.

- des motifs de N-glycosylation. La glycosylation des protéines d'enveloppe des rétrovirus semble être directement associée à leurs propriétés fonctionnelles, par exemple en influençant le nombre des déterminants disponibles dans les cellules-T ou en favorisant la reconnaissance des antigènes par les cellules-T. La glycosylation pourrait jouer un rôle dans la déclaration ou l'extension d'une pathologie à incidence autoimmune. Les glycosylations sont nécessaires au maintien de la conformation de certains épitopes, en particulier lors de la réalisation d'une protéine d'enveloppe recombinante à fin de mise au point d'un réactif de diagnostic et pour favoriser l'efficacité d'un éventuel vaccin. Positions 171, 210, 216, 236, 244, 283 et 411. Nombre prévu au hasard : 3.2

- des <u>sites de prénylation</u>. La prénylation est un mécanisme essentiel de la fixation à la membrane cellulaire et pour le ciblage de certaines protéines. Ce processus de ciblage pourrait être essentiel pour l'élaboration d'agents thérapeutiques

spécifiques aptes à interférer dans la réalisation et la régulation du trafic de complexes cellulaires mettant en jeu des protéines impliquées dans les interactions, la croissance et les mouvements cellulaires. Positions 188 et 290. Nombre prévu au hasard : 1.8

- des <u>sites de ciblage dans le réticulum endoplasmique</u>. Ces sites permettraient d'assurer le ciblage vers le réticulum endoplasmique afin d'effectuer les modifications nécessaires pour favoriser le franchissement membranaire. Positions 353 et 431. Nombre prévu au hasard : 0.2.

Par ailleurs, les Inventeurs ont montré qu'un certain nombre de peptides issus de la protéine env de HERV-7q (envérine) présentent une affinité/demivie élevées pour des allèles HLA de classe I. Une analyse par CADD a permis de sélectionner des peptides candidats, dont les meilleurs scores sont indiqués dans le Tableau I:

10

# TABLEAU I

15	locali- sation	séquence	molécule HLA	score	Séquence n°
20	399	FLGEECCYYV	A-0201	7214	SEQ ID NO:68
	462	LLFGPCIFNL	A-0201	1792	SEQ ID NO:69
	189	CLPLNFRPYV	A-0201	1453	SEQ ID NO:70
	439	GLLSQWMPWI	A-0201	488	SEQ ID NO:71
	263	CLPSGIFFV	A-0201	5103	SEQ ID NO:72
	444	WMPWILPFL	A-0201	897	SEQ ID NO:73
	252	IRWVTPPTQI	B-2705	3000	SEQ ID NO:74
25	432	LRNTGPWGLL	B-2705	2000	SEQ ID NO:75
	158	LRTHTRLVSL	B-2705	2000	SEQ ID NO:76
	316	KRVPILPFVI	B-2705	1800	SEQ ID NO:77
	25	CRCMTSSSPY	B-2705	1000	SEQ ID NO:78
	137	TRVHGTSSPY	B-2705	1000	SEQ ID NO:79
30	124	AREKHVKEVI	B-2705	600	SEQ ID NO:80
	478	SRIEAVKLQM	B-2705	600	SEQ ID NO:81
	442	SQWMPWILPF	B-2705	500	SEQ ID NO:82
	405	CYYVNQSGI	Kd	2400	SEQ ID NO:83
	346	FYYKLSQEL	Kd	2400	SEQ ID NO:84
35	244	TYTTNSQCI	Kd	2400	SEQ ID NO:85
	291	SFLVPPMTI	Ķd	1600	SEQ ID NO:86
	406	YYVNQSGIV	Kd	1200	SEQ ID NO:87
40	167	LFNTTLTGL	Kd	1152	SEQ ID NO:88
	463	LFGPCIFNL	Kd	960	SEQ ID NO:89
	253	RWVTPPTQI	Kd	480	SEQ ID NO:90
	449	LPFLGPLAAI	B-5102	2200	SEQ ID NO:91
	3	LPYHIFLFTV	B-5102	1210	SEQ ID NO:92

## TABLEAU I (suite)

5	locali- sation	séquence	molécule HLA	score	Séquence n°
10	331	GALGTGIGGI	B-5102	798	SEQ ID NO:93
	321	LPFVIGAGVL	B-5102	550	SEQ ID NO:94
	499	RRPLDRPAS	B-2705	600	SEQ ID NO:95
	194	FRPYVSIPV	B-2705	600	SEQ ID NO:96
10	383	RRALDLLTA	B-2705	600	SEQ ID NO:97
	39	WRMQRPGNI	B-2705	600	SEQ ID NO:98
	423	DRIQRRAEEL	B14	1800	SEQ ID NO:99
15	158	LRTHTRLVSL	B14	600	SEQ ID NO:100
	359	ERVADSLVTL	B14	540	SEQ ID NO:101
	463	LFGPCIFNLL	Kd	1658	SEQ ID NO:102
	345	QFYYKLSQEL	Kd	1152	SEO ID NO:103
20	443	QWMPWILPFL	Kd	691	SEQ ID NO:104
	405	CYYVNQSGIV	Kd	500	SEQ ID NO:105
	474	NFVSSRIEAV	Kd	480	SEQ ID NO:106
	221	GPLVSNLEI	B-5102	1320	SEQ ID NO:107
25	190 449 488 3 125 312	LPLNFRPYV LPFLGPLAAI EPKMQSKTKI LPYHIFLFTV REKHVKEVI KPRNKRVPIL	B-5102 B-5101 B-5101 B-5101 Kk B7	726 1144 968 629 1000 800	SEQ ID NO:108 SEQ ID NO:109 SEQ ID NO:110 SEQ ID NO:111 SEQ ID NO:112 SEO ID NO:113
30	378 377 321 304 301	VVLQNRRAL AVVLQNRRAL LPFVIGAGV DLYSYVISK TEQDLYSYVI	Db Db B-5101 A3 Kk	500 792 660 629 540 500	SEQ ID NO:113 SEQ ID NO:114 SEQ ID NO:115 SEQ ID NO:116 SEQ ID NO:117 SEQ ID NO:118

Ce Tableau I indique une estimation de la demi-vie de dissociation d'un peptide de l'envérine avec un allèle du système HLA de classe I (les tables de coefficients de Parker: J. Immunol, (1994), 152, 163- 175). La localisation indique la position du premier acide aminé des peptides testés dans la séquence de l'envérine. Le code à une lettre est utilisé pour la séquence des acides aminés. Les scores autour de 500 ou supérieurs à 500 ont été retenus. A titre de comparaison, une analyse a été effectuée sur une concaténation de peptides (polypeptide de 4968 acides aminés) réputés pour fixer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (Rammensee, Immunogenetics, (1995), 41, 178- 228): les dix meilleurs scores enregistrés pour des nonapeptides et le type HLA, A\_0201 sont respectivement de 4984,

15

20

25

30

4047, 2406, 1267, 800, 705, 607, 591, 591 et 577.

Il ressort de ce Tableau I que certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilitè de type I sont aptes à fixer des peptides issus de l'envérine, ainsi assimilés à des peptides d'origine virale ou tumorale, au niveau du réticulum endoplasmique. Les complexes formés au niveau du réticulum endoplasmique sont alors transportés à la surface cellulaire, ce qui entraîne la destruction de la cellule cible par les lymphocytes-T cytotoxiques. Les peptides identifiés comportent généralement 8 à 10 acides aminés. Des études ont montré que certains allèles du système HLA de classe I sont ainsi associées à certaines pathologies, en particulier à caractère auto-immun, comme HLA-B27 avec la spondylarthrite ankylosante ou HLA-B51 avec la maladie de Behçet.

Un peptide apte à fixer une molécule particulière de classe I est par conséquent apte à fonctionner comme un épitope de cellule-T.

En conséquence, la présente invention inclut également les fragments 399-471 et 244-271 de l'envérine qui regroupent avantageusement plusieurs épitopes de forte affinité pour différents haplotypes du système HLA de classe I. L'usage de tout ou partie de ces polypeptides est en conséquence apte à favoriser une augmentation du répertoire des cellules-T, en permettant une meilleure efficacité de la réponse immunitaire dans le cadre des différentes stratégies immunothérapeutiques, prophylactique ou vaccinales). Ces peptides pourront être avantageusement délivrés par exemple par l'usage, de vecteurs viraux, de particules virales ou synthétiques, de lipopeptides, d'adjuvants classiques, d'acides nucléiques nus ou adsorbés sur des particules, ou de liposomes.

Au sens de la présente invention, les peptides peuvent être chimiquement ou biochimiquement modifiés; certaines des acides aminés peuvent être remplacés par un acide aminé analogue, selon les critères classiques d'homologies (A ou G; S ou T; I, L ou V; F, Y ou W; N ou Q; D ou E).

La présente invention a également pour objet des compositions immunogènes ou vaccinales, pour la protection contre les maladies auto-immunes, notamment chez les sujets à risque, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un peptide comprenant au moins un motif de type CKS et/ou au moins un peptide

15

20

25

30

constitué par un motif présentant une affinité avec l'un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de réalisation avantageux de ladite composition, ledit motif est sélectionné dans le groupe constitué par les peptides tels que définis dans le Tableau I ci-dessus.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite composition, ledit peptide présente la séquence suivante :

séquence CKH: <u>LQNRRALDLLTAERGGT</u>cl**FLGEECCYYV** (SEQ ID NO:120).

Il est remarquable de constater au niveau de la position 380 de la protéine envérine, la contiguïté des motifs de type CKS-17 (souligné) et du peptide présentant le score le plus élevé (en gras ; voir peptide en position 399 dans le Tableau I, SEQ ID NO:68) dans la séquence CKH.

L'activation clonale des sous-groupes de lymphocytes, par exemple de lymphocytes cytotoxiques, par les peptides du Tableau I et par extension leurs homologues, est bloquée par des manœuvres usuelles d'immunothérapie comme par exemple la sérothérapie et la vaccination.

L'association de deux séquences ou des séquences analogues au peptide CKH (SEQ ID NO:120), est à même d'entraîner un processus synergique dans la réponse immunitaire, qui pourrait mettre en jeu des voies de signalisation et d'activation complémentaires, aptes à moduler l'activation lymphocytaire.

La vaccination concerne la production d'anticorps dirigés contre les peptides du tableau I, selon les règles de l'art et selon les méthodes de libération contrôlées par implants artificiels ou cellulaires mettant en œuvre une composition telle que définie ci-dessus et par usage des manœuvres de thérapie génique, comme par exemple par expression des séquences nucléiques codant pour les peptides du Tableau I. En conséquence l'invention a également pour objet des compositions immunogènes ou vaccinale caractérisée en ce qu'elles comprennent un vecteur incluant au moins une séquence nucléique codant un peptide tel que défini dans le Tableau I, éventuellement associée à une séquence codant un motif de type CKS-17.

La sérothérapie concerne l'utilisation d'anticorps neutralisants

produits à partir des peptides du Tableau I et leurs homologues.

5

10

15

20

25

Les produits protéiques générés par les séquences rétrovirales endogènes ou produits parallèlement peuvent avantageusement être caractérisés par des micro-méthodes d'analyse et de quantification des peptides et des protéines: HPLC/FPLC ou équivalent, électrophorèse capillaire ou équivalent, techniques de microséquençages (méthode d'Edman ou équivalent, spectrométrie de masse...).

L'invention a également pour objet des anticorps dirigés contre l'un ou plusieurs des peptides décrits ci-dessus et leur utilisation soit pour la mise en œuvre d'une méthode de détection *in vitro*, notamment différentielle de la présence d'une telle séquence chez un individu, soit pour la préparation d'une composition apte à être utilisée en sérothérapie dans les neuropathologies à composante auto-immune.

Lesdits anticorps sont avantageusement des anticorps polyclonaux ou monoclonaux obtenus par une réaction immunologique d'un organisme humain, mammifères, oiseaux ou autres espèces vis-à-vis des protéines, telles que définies cidessus.

La présente invention a pour objet un procédé de dépistage immunologique différentiel de séquences rétrovirales endogènes humaines de la famille HERV-7q normales ou pathologiques, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en contact d'un échantillon biologique avec un anticorps selon l'invention, la lecture du résultat étant révélée par un moyen approprié, notamment EIA, ELISA, RIA, fluorescence.

A titre d'illustration, une telle méthode de diagnostic *in vitro* selon l'invention comprend la mise en contact d'un échantillon biologique prélevé chez un patient, avec des anticorps selon l'invention et la détection à l'aide de tout procédé approprié, notamment à l'aide d'anti-immunoglobulines marquée, des complexes immunologiques formés entre les protéines produites normalement ou pathologiquement et les anticorps.

Des anticorps monoclonaux ou polyclonaux, produits à partir d'antigènes correspondants à des peptides de synthèse, de polypeptide ou protéines recombinants, permettent de suivre l'expression des peptides ou protéines produits normalement ou pathologiquement. L'analyse est de préférence effectuée par ELISA,

10

15

20

25

30

ou équivalent, Western-blot ou équivalent, ou par immunohistochimie.

Les peptides ou protéines, issus des séquences rétrovirales endogènes ou dont l'expression est associée à l'expression de ces séquences rétrovirales endogènes, sont recherchés et identifiés.

La présente invention a également pour objet un procédé d'identification et de détection de motifs rétroviraux endogènes, anormalement exprimés dans le cadre de pathologies associées au cancer, ou de neuropathologies en particulier auto-immunes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, caractérisé en ce qu'il comprend l'analyse comparée des séquences extraites d'un échantillon biologique avec les séquences selon l'invention.

La présente invention a également pour objet l'application des séquences nucléiques ou des séquences protéiques selon l'invention au diagnostic, au pronostic, à l'évaluation de la susceptibilité génétique, à toutes maladies humaines induites, innées ou acquises en particulier celles à composantes cancéreuses, auto-immunes et/ou à incidence neurologique, comme la sclérose en plaques, les syndromes associés et les maladies neurodégénératives où intervient tout ou partie des séquences nucléiques selon l'invention et des formes endogènes ou exogènes apparentées.

La présente invention a également pour objet des séquences nucléiques hybrides, caractérisées en ce qu'elles comprennent des séquences ou motifs nucléiques selon l'invention, combinés avec des séquences ou motifs d'origine endogène ou d'origine ou induits de manière exogène.

La présente invention a, en outre, pour objet un vecteur recombinant de clonage ou d'expression, caractérisé en ce qu'il comprend une séquence nucléique conforme à l'invention.

Des manœuvres thérapeutiques peuvent être envisagées par usage de certaines des séquences nucléiques contenues dans HERV-7q et les séquences de la même famille ou des structures polypeptidiques déduites ou par utilisation de peptides ou protéines, ou d'anticorps spécifiques.

Conformément à l'invention, tout ou partie des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type HERV-7q, peut être utilisée à usage de vecteur ou

35

d'éléments de vecteurs à vocation thérapeutique, en particulier les séquences LTR et la région gag (SEQ ID NO :2, 21 et 22).

L'intérêt de telles séquences réside, dans l'innocuité du vecteur ainsi formé, dans la possibilité d'une insertion spécifique ciblée dans une région bien définie par une stratégie analogue à la recombinaison homologue, dans le ciblage cellulaire, éventuellement transitoire dans le cas d'une expression placentaire chez la femme. Un autre aspect concerne la possibilité d'associer aux gènes d'intérêts les motifs rétroviraux biologiquement actifs (peptides immunomodulateurs, tels que représentés aux séquences SEQ ID NO 68-118, ci-après, peptide fusogène...).

La présente invention a également pour objet des animaux transgéniques, caractérisés en ce qu'ils comprennent tout ou partie d'une séquence de type HERV-7q (SEQ ID NO:1-22 et 61).

10

15

Le Tableau II ci-après établit les correspondances entre les numéros des séquences telles qu'elles apparaissent dans la liste de séquences et le nom des différentes séquences.

TABLEAU II

SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
1	Acide nucléique : 7 env
2	Acide nucléique : gag
3	Acide nucléique : HERV-7q
4	Acide nucléique : HE2
5	Acide nucléique : HE3
6	Acide nucléique: HG3
7	Acide nucléique : HE4
8	Acide nucléique: HE5
9	Acide nucléique: HE6
10	Acide nucléique: HG6
11	Acide nucléique : HE7
12	Acide nucléique : HE8
13	Acide nucléique : HG8
14	Acide nucléique : HE9
15	Acide nucléique : HE10
16	Acide nucléique : HE11
17	Acide nucléique: HG11
18	Acide nucléique : HE12
19	Acide nucléique : HG12

SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
20	Acide nucléique : R1
21	Acide nucléique : R1F
22	Acide nucléique + protéine env déduite : HERV-7q
23	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
24	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
25	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
26	Protéine : envérine
27	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
28	Acide nucléique + protéine déduite de gag : HERV-7q
29	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
30	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
31	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
32	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
33	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
34	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
35	Protéine env : cadre de lecture 1
36	Protéine gag
37	Acide nucléique : G1F (amorce)
38	Acide nucléique : G1R (amorce)
39	Acide nucléique : G2F (amorce)
40	Acide nucléique : G2R (amorce)
41	Acide nucléique : G4F (amorce)
42	Acide nucléique : G3F (amorce)
43	Acide nucléique : G4R (amorce)
44	Acide nucléique : G5R (amorce)
45	Acide nucléique : E1F (amorce)
46	Acide nucléique : E1R (amorce)
47	Acide nucléique : E2F (amorce)
48	Acide nucléique : E2R (amorce)
49	Acide nucléique : E3F (amorce)
50	Acide nucléique : E3R (amorce)
51	Acide nucléique : E4F (amorce)
52	Acide nucléique : E4R (amorce)
53	Acide nucléique : E5F (amorce)
54	Acide nucléique : E6F (amorce)
55	Acide nucléique : E5R (amorce)
56	Acide nucléique : ExF (amorce)
57	Acide nucléique : ExR (amorce)
58	Protéine gag
59	Acide nucléique : Séquence A (séquence d'insertion)
60	Acide nucléique : Séquence B (séquence d'insertion)
61	Acide nucléique : HE13
62	Acide nucléique : RH7

SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
63	Acide nucléique : RAM75
64	Acide nucléique : RAV73
65	Acide nucléique : RBP3
66	Acide nucléique : HI3
67	Acide nucléique : LTX
68	Peptide Tableau I
69	Peptide Tableau I
70	Peptide Tableau I
71	Peptide Tableau I
72	Peptide Tableau I
73	Peptide Tableau I
74	Peptide Tableau I
75	Peptide Tableau I
76	Peptide Tableau I
77	Peptide Tableau I
78	Peptide Tableau I
79	Peptide Tableau I
80	Peptide Tableau I
81	Peptide Tableau I
82	Peptide Tableau I
83	Peptide Tableau I
84	Peptide Tableau I
85	Peptide Tableau I
86	Peptide Tableau I
87	Peptide Tableau I
88	Peptide Tableau I
89	Peptide Tableau I
90	Peptide Tableau I
91	Peptide Tableau I
92	Peptide Tableau I
93	Peptide Tableau I
94	Peptide Tableau I
95	Peptide Tableau I
96	Peptide Tableau I
97	Peptide Tableau I
98	Peptide Tableau I
99	Peptide Tableau I
100	Peptide Tableau I
101	Peptide Tableau I
102	Peptide Tableau I
103	Peptide Tableau I
104	Peptide Tableau I
105	Peptide Tableau I

10

15

106	Peptide Tableau I
SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
107	Peptide Tableau I
108	Peptide Tableau I
109	Peptide Tableau I
110	Peptide Tableau I
111	Peptide Tableau I
112	Peptide Tableau I
113	Peptide Tableau I
114	Peptide Tableau I
115	Peptide Tableau I
116	Peptide Tableau I
117	Peptide Tableau I
118	Peptide Tableau I
119	Acide nucléique : BLIMP-1
120	Peptide: CKH
121	Acide nucléique : F645 (amorce)
122	Acide nucléique : PS5D (amorce)

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en œuvre du procédé objet de la présente invention ainsi qu'aux dessins annexés, dans lesquels :

- Figure 1. Séquence nucléique humaine HERV-7q, dont l'analyse et le traitement permettent de caractériser une nouvelle structure rétrovirale endogène. Les régions nucléiques répétées de type R1 et R2 et les domaines gag, pol et env sont soulignés. Les domaine de type gag et env sont en italiques. La région homologue à une partie 3' non-codante de Rab7 est doublement soulignée.
- Figure 2. Cartographie de la région rétrovirale endogène humaine HERV-7q. La partie haute de la figure correspond à une région anonyme du génome humain située sur le bras long du chromosome 7. On peut identifier les domaines répétés (1), gag (2), pol (3) et env (4) de HERV-7q. La région env C-terminale (4.3) se prolonge en amont en un long cadre de lecture ouvert (4.2). Le domaine 4.1, correspond à la région N-terminale du domaine env.
- Figure 3. Comparaison des séquences nucléiques répétées situées aux bornes de HERV-7q. Les régions nucléiques répétées 5'(haut) et 3'(bas), sont

comparées et les bases identiques sont indiquées par deux points.

10

20

25

30

- Figure 4. Séquence déduite présentant un cadre de lecture ouvert, dans le domaine de type-env de HERV-7q selon la règle du plus long cadre de lecture ouvert.
- 5 - Figure 5. Séquences autour du domaine CKS-17 identifiées dans différents domaines env déduits de la famille de HERV-7q et comparaison avec des motifs CKS-17 de référence.
  - 1) HE2 2) HERV-7q 3) N° d'accès à GenBank: M85205 4) HE7 - 5) HE9 - 6) CKS-17: le motif peptidique doué de propriétés immunomodulatrices est souligné - 7) gp20 de rétrovirus de type-D (SRV-Pc).
  - Figure 6. Séquence déduite possible du domaine de type-gag identifié dans HERV-7 $\mathfrak q$  établie selon la règle du plus long cadre de lecture ouvert. X et /correspondent respectivement à un codon non-sens et à un décalage de cadre de lecture. La séquence soulignée correspond au début du domaine pol.
- 15 - Figure 7. Comparaison des régions nucléiques couvrant la région gag de HERV-7q (haut) et HERV-TcR (bas) et leurs régions flanquantes. Les bases identiques sont spécifiées par deux points.
  - Figure 8. Exemple d'alignements nucléiques du domaine de type env de HERV-7q avec des domaines de type env similaires présents dans des séquences rétrovirales endogènes humaines de la même famille. Les codons non sens sont soulignés: 1) HERV-7q - 2) HE2 - 03) HE3 - 04) HE4.
  - Figure 9. Alignements nucléiques entre le domaine gag de HERV-7q et les domaines correspondants appartenant à la même famille. Comparaison avec des fragments de domaines gag isolés d'agents rétroviraux infectieux. Séquences d'origine rétrovirale infectieuse: N° d'accession dans la banque de données EMBL : 1) A60168 - 2) A60201 - 3) A60200 - 4) A60171. Séquences rétrovirales endogènes humaines: 5) HERV-7q - 6) HG11 - 7) HG3. Les chiffres indiqués dans les séquences endogènes, correspondent au nombre de nucléotides insérés afin d'optimiser l'alignement avec les séquences de type gag identifiées dans des rétrovirus d'origine infectieuse.
    - Figure 10. Alignement d'un motif gag protéique déduit (haut)

20

25

appartenant à un rétrovirus infectieux (N° d'accession EMBL : A60200) avec le motif gag protéique déduit (bas) identifié dans HERV-7q. Les codons non-sens sont en gras et soulignés. Les acides aminés identiques sont spécifiés par 2 tirets. Un tiret indique une délétion ou un acide aminé homologue.

- Figure 11. Alignement d'un motif *env* (haut) appartenant à un rétrovirus infectieux (N° d'accession EMBL : A60170) avec le motif *env* (bas) identifié dans HERV-7q. Les nucléotides homologues sont spécifiés par deux points et les délétions par un tiret.
- Figure 12. Comparaison entre le domaine *env* de HERV-7q (haut) et le domaine *env* de HERV-9 (bas). L'homologie de 66 % se limite à la région 3' du domaine *env* de HERV-7q et HERV-9, respectivement entre les nucléotides 8976 nt et 9500 nt de HERV-7q et les nucléotides 2898 nt et 3465 nt de HERV-9 (N° d'accession à GenBank : X57147). De nombreuses insertions/délétions sont aussi observées.
- Figure 13. Homologie entre une partie de la séquence du transcrit codant pour RH7 (haut, SEQ ID NO:62) et un motif de RGH2 (bas N° d'accession à GenBank: D11018).
  - Figure 14. Identification de la séquence du transcrit codant pour RAM75 (SEQ ID NO:63), correspondant au gène d'une ATPase de type PEX1. Les exons codants sont soulignés. Les codons d'initiation et non-sens ainsi que les sites putatifs de polyadénylation sont en gras et soulignés. La région en italique correspond au début de la séquence rétrovirale endogène RH7.
  - Figure 15. Séquence du transcrit codant pour RAV73 (SEQ ID NO:64), située à 0.7 kb en aval de HERV-7q; les séquences nucléiques aptes à coder pour un ou plusieurs polypeptides sont soulignées.
  - Figure 16. Comparaison entre la séquence LTR 3' (haut) de HERV-7q et la séquence intronique LTX (SEQ ID NO:67), située dans le gène FMR2, associé au X-fragile (bas).
- Figure 17. Mise en évidence de modifications sur la séquence 30 nucléotidique (ID NO:3), chez des patients atteints de SEP. Les bases modifiées, chez au moins un patient, sont soulignées. Les amorces utilisées sont en italiques

\* ...

(séquences SEQ ID NO:121 et 122). L'ATG d'initiation et le codon non-sens sont en gras.

- Figure 18. Partie codante *env* de la séquence HERV-7q (séquence ID NO:3), avec 3 cadres de lecture.
- 5 Figures 19, 20, 21. Présentation séparée de la protéine env selon les 3 cadres de lecture.
  - Figure 22. Séquence nucléique contenant la séquence rétrovirale RH7 située en 5' de la séquence HERV-7q. La séquence en italique correspond au début de la séquence HERV-7q. La séquence RH7 est soulignée. Deux sites de polyadénylation putatifs sont gras.

10

- Figure 23. Séquence du transcrit codant pour RBP3 contenant des motifs nucléotidiques identifiés dans la séquence nucléique codant pour le gène Blimp-1.
  - Figure 24. Séquence du transcrit codant pour APS.
- Figure 25. Séquence du transcrit codant pour Blimp-1; la partie codante est soulignée; les codons d'initiation et de terminaison sont en gras.
  - Figure 26. Séquence du transcrit codant pour FMR2. La partie codante est soulignée. Les codons d'initiation et non-sens sont en gras.
- Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1: Détection, par amplification génique, d'une séquence nucléique appartenant à un domaine de type gag ou env selon l'invention, dans un échantillon d'ADN génomique d'origine humaine ou de mammifères.

L'amplification génique s'effectue à partir d'ADN génomique isolé à partir du sang. Un traitement anticoagulant est effectué avec 1 ml d'une solution de citrate (pour un litre : 4,8 g de d'acide citrique, 13,2 g de citrate de sodium, 14,7 g de glucose) pour 6 ml de sang frais. Après centrifugation de 20 ml de sang pendant 15 mn à 13.0000 g, le surnageant est éliminé et la fraction enrichie en globules blancs est

transférée dans un nouveau tube, puis recentrifugée dans les mêmes conditions que précédemment. La fraction enrichie en globules blancs est resuspendue dans un tampon d'extraction (10 nm Tris-HCl, 0,1 M EDTA, 20 µg/ml de RNAse pancréatique traitée afin d'éliminer les DNAses, 0,5 % SDS, pH 8,0), puis incubée pendant 1 heure à 37°C. La protéinase K est ajoutée à une concentration finale de 100 µg/ml. La suspension des cellules lysées est incubée à 50°C durant 3 heures sous agitation périodique, puis traitée par un volume égal de phénol équilibré par du Tris-HCl 0.5 M, pH 8,0. L'émulsion formée est placée sur une roue pendant une heure, puis centrifugée à 5000 g pendant 15 mn à température ambiante. La solution aqueuse est traitée déprotéinisé par une triple extraction phénolique afin d'obtenir un niveau de purification correspondant à un rapport final d'absorbance A260/A280 supérieur à 1.75. La fraction aqueuse est précipitée par 0,2 vol. d'acétate de sodium 10 M et 2 vol. d'éthanol. L'ADN est alors soit prélevé avec l'extrémité d'une pipette pasteur recourbée, soit centrifugé à 5000 g pendant 5 mn à température ambiante. L'ADN ou le culot d'ADN est lavé deux fois par de l'éthanol à 70 %, puis repris dans 1 ml de TE pH 8,0 afin d'être élué sous agitation douce pendant 12 à 24 heures.

10

20

25

Des oligonucléotides spécifiques des séquences endogènes décrites selon l'invention sont choisis pour amplifier la région *gag* ou *env* des régions rétrovirales endogènes décrites selon l'invention. L'ADN génomique étudié provient de patients présentant des pathologies comme la sclérose en plaques et d'individus réputés sains.

Les ADN polymérases thermostables utilisées ont été choisies pour leur grande fidélité lors du processus d'amplification, comme la Vent, ADN polymérase (Biolabs) ou équivalent, et sont utilisées selon les conditions préconisées par le fournisseur.

La stratégie d'amplification utilise selon les cas une simple PCR, ou une PCR nichée ou semi-nichée.

Oligonucléotides utilisés pour amplifier la région gag:

- amorce G1F, sens, localisée dans la région amont du domaine *gag* 30 de HERV-7q (SEQ ID NO:37),
  - amorce G1R, anti-sens, localisée dans la région 3' terminale du

domaine gag (SEQ ID NO:38),

Le fragment de 1505 nt amplifié par le couple G1F-G1R : 1505 nt est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits d'amplification des PCR.

5

- amorce G2F, sens nichée (SEQ ID NO:39),
- amorce G2R, anti-sens nichée (SEQ ID NO:40),
- amorce G4F, sens nichée (SEQ ID NO:41),
- amorce G3F, sens nichée (SEQ ID NO:42).
- amorce G4R, anti-sens nichée (SEQ ID NO:43),

10

- amorce G5R, anti-sens nichée (SEQ ID NO:44).

Oligonucléotides utilisés pour amplifier la région env de HERV-7q :

- amorce E1F, sens (SEQ ID NO:45),
- amorce E1R, anti-sens (SEQ ID NO:46),

Le fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces E1F-E1R, est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits

d'amplification des PCR.

- amorce E2F, sens (SEQ ID NO:47),
- amorce E2R, antisens (SEQ ID NO:48),
- amorce E3F, sens (SEQ ID NO:49),

20

- amorce E3R, anti-sens (SEQ ID NO:50),
- amorce E4F, sens (SEQ ID NO:51),
- amorce E4R, anti-sens (SEQ ID NO:52),
- amorce E5F, sens (SEQ ID NO:53),
- amorce E6F, sens(SEQ ID NO:54)

25

- amorce E5R(SEQ ID NO:55).
- amorce ExF (SEQ ID NO:56)
- amorce ExR (SEQ ID NO:57)

La PCR est réalisée à partir de 50 à 200 ng d'ADN génomique. Les conditions de PCR sont celles préconisées par le fournisseur. Les conditions cycliques d'amplification sont réalisées dans 50 µl : une dénaturation de 94°C pendant 1 min., une hybridation de 70°C pendant 1 min., et une élongation à 72 °C pendant 1 à 2 min.,

selon les fragments amplifiés. Après 35 cycles, une réaction terminale est menée à 72°C pendant 10 min. Le séquençage automatique des échantillons amplifiés est réalisé à l'aide d'un séquenceur Applied Biosystems de type ABI 377 ou autre modèle comparable, selon les protocoles fournis par le constructeur.

Dans le cas d'une PCR nichée ou semi-nichée, les mêmes conditions expérimentales sont utilisées, à la seule différence que l'échantillon d'ADN génomique est remplacé par 5 à 10 µl du produit d'amplification issu de la première PCR.

5

10

15

20

25

30

Deux amplifications indépendantes sont réalisées à partir du même échantillon. Une réaction de contrôle est réalisée en remplaçant l'échantillon d'ADN par de l'eau afin de détecter d'éventuels contaminants.

EXEMPLE 2: Détection par amplification génique d'une séquence nucléique selon l'invention dans un échantillon biologique d'ADN génomique prélevé chez des patients présentant une pathologie candidate déclarée ou la suspicion de cette pathologie.

Le protocole d'amplification est le même que dans l'exemple 1, mis à part l'origine de l'échantillon qui provient de patients présentant une pathologie candidate. Un échantillon d'ADN génomique réputé normal est systématiquement intégré dans l'ensemble des échantillons pathologiques amplifiés puis analysés.

Les produits de PCR sont séparés sur un gel d'agarose à 1,5 %, puis transférés en présence de soude 0,4 N sur une membrane de nylon chargé. Une hybridation est réalisée avec une sonde spécifique correspondant aux fragments de PCR amplifiés soit par les couples G1F-G1R soit par le couple E1F-E1R. La sonde est marquée par incorporation de dUTP-digoxygénine selon le protocole du fournisseur (Boehringer Mannheim). L'hybridation est effectuée dans un tampon d'hybridation (5XSSC, 50 % formamide, 0,1 % lauroyl-sarcosine, 0,02 % SDS, 2 % de réactif de blocage Boehringer) pendant une nuit à 42°C. Le Southern est lavé 2 fois 5 min. à température ambiante dans une solution de 2XSSC, 0,1% SDS. Puis un lavage à haute stringence est effectué à deux reprises pendant 15 min. à 55°C dans une solution 0,1XSSC, 0,1 % SDS. L'hybridation est révélée selon le protocole du fournisseur (Boehringer Mannheim), en présence d'un substrat chimioluminescent de la phosphatase alcaline, de type CSPD ou CDP-STAR. Le filtre est révélé après une exposition

20

de 15min. à 60 min.

Une analyse par SSCP (" single strand conformation polymor-phism") permet de détecter des modifications discrètes de la séquence des fragments amplifiés par PCR. La PCR est menée en présence de dCTP marqués au P<sup>32</sup>. L'échantillon a analyser est dénaturé à 95°C pendant 10 min., en présence de tampon de charge, puis immédiatement chargé sur un gel de polyacrylamide à 10%, contenant 7.5% de glycérol. La migration s'effectue à 4°C à 8-10 W. Le gel est séché puis autoradiographié.

Les fragments de PCR susceptibles de présenter une altération de leur séquence nucléotidique sont séquencés selon l'exemple 1.

Une hybridation à l'aide d'un oligonucléotide spécifique (17 mers à 20 mers) correspondant à la région nucléotidique modifiée permet d'identifier les échantillons présentant une modification identique (méthode ASO). Brièvement le southern est hybridé avec un oligonucléotide marqué distalement soit au P<sup>32</sup>, soit en présence de digoxygénine (selon le protocole de Boehringer Mannheim) puis lavé dans des conditions stringentes à 65%C dans une solution 6XSSC, 0.05% pyrophosphate de sodium.

Par exemple, un séquençage nucléotidique automatique a été réalisé sur six fragments de PCR, provenant de 5 patients atteints de SEP et un témoin réputé amplifiés des F645: ont été partir amorces normal, qui CTTCAAACAACAACCAGGAGG (SEQ ID NO:121) (située à 26 nucléotides en de la méthionine d'initiation de l'envérine) PS5D: amont TTGGGGAGGTTGGCCGACGA (SEQ ID NO:122) (située à 6 nucléotides en aval du codon non-sens de l'envérine. Des modifications de la séquence de l'envérine ont été observés sur l'ADN de certains des patients (figure 17).

# **EXEMPLE 3**: Détection d'une protéine selon l'invention dans un échantillon biologique.

- Préparation d'une fraction protéique purifiée de liquide céphalorachidien de patients atteints de SEP
- Après un traitement à 56°C pendant 30 min, et élimination des immunoglobulines sur une colonne de protéine G HiTrap (Pharmacia), l'équivalent de

I TOD III (

WO 99/67395

20

25

10 ml de LCR est déposé sur une colonne de DEAE Sepharose CL-6B (Pharmacia). L'élution est réalisée en Tris-HCl 20 mM pH 8,8, et un gradient de 0 à 0,4 M de NaCl, puis la fraction est dialysée 2 fois contre du tampon phosphate-NaCl (PBS). Après concentration sur Ultrafree-MC (Millipore), la fraction est déposée sur une colonne de Superose 12 (FPLC Pharmacia) et éluée en présence de PBS. Après séparation par électrophorèse en gel de polyacrylamide-SDS, et électo-transfert sur une membrane d'Immobilon-P (Millipore), les bandes protéiques sont soumises à une hydrolyse trypsique ménagée.

- Analyse de la fraction protéique par spectrométrie de masse

Les peptides digérés en présence de trypsine, sont analysés par la méthode de MALDI-TOF, qui permet l'analyse de peptides présents en mélange. (COTTRELL J.S., Pept. Res., 1997, 7, 115-124). Les peptides caractérisés en fonction de leur masse sont comparés aux protéines et aux protéines associées selon l'invention.

#### 15 **EXEMPLE 4**: Détection d'anticorps spécifiques anti-domaine *env* de HERV-7q.

L'identification d'un long cadre de lecture ouvert au sein de la séquence *env* de HERV-7q, a permis de déterminer une séquence protéique déduite SEQ ID NO:22 et 35 et figures 18-20 d'une région dudit gène.

Les séquences de protéines déduites des séquences ID NO:22, 35 et des figures 18-20 sont positionnées comme suit par rapport à la figure 1 ou à la séquence ID NO:3 :

SEQ ID NO:22 (cadre de lecture 1) et figure 19 : début de la séquence codante : position 7874, fin de la séquence codante 1<sup>er</sup> codon non-sens (position 9493)

SEQ ID NO:35 : début de la séquence codante : position 7874, fin de la séquence codante 1<sup>er</sup> codon non-sens (position 9493) (cadre de lecture 1)

Figure 19 : début de la séquence codante : position 6970, fin de la séquence codante 1<sup>er</sup> codon non-sens (position 9493) (cadre de lecture 1)

Figure 20 : début de la séquence codante : position 6971, la fin du 30 cadre de lecture est décalée selon le cas de 1, 2 ou 3 codons

Figure 21 : début de la séquence codante : position 6972, la fin du

cadre de lecture est décalée selon le cas de 1, 2 ou 3 codons

5

10

15

25

30

Différents peptides correspondant à tout ou partie des SEQ ID NO:22 (voir SEQ ID NO:23-27 et 35) ont été synthétisés par génie génétique afin de tester leur spécificité antigénique vis-à-vis de séra ou de tissus de patients atteints de SEP, par exemple. Brièvement, tout ou partie de la région env de HERV-7q est sous clonée dans les vecteurs pQE30, 31 et 32. Les vecteurs pQE30, 31 et 32 contiennent en 5' du multi-site de clonage les séquences consensuelles pour la transcription (le promoteur fort du bactériophage T5, 2 opérateurs de l'opéron lactose), la traduction (un site d'accrochage ribosomal synthétique). De même, pQE30, 31 et 32 possèdent en 3', le terminateur de transcription du phage l ainsi qu'un codon "Stop" pour la traduction. L'expression de la protéine s'effectue après transformation dans *E. coli* M15. Le plasmide pQE30, 31 et 32 possèdent en amont du site de polyclonage la séquence codante pour une suite de 6 histidines présentant une affinité pour les ions nickel. Cet enchaînement permet la purification de la protéine chimérique exprimée, par adsorption sur une résine constituée d'un ligand chélatant, l'acide nitrilotriacétique (NTA), chargé de 4 ions nickel (résine NI-NTA, Qiagen).

La transformation s'effectue par électroporation ou traitement au chlorure de calcium. Par exemple, une colonie d'*E. coli* M15 est incubée dans 100 ml de milieu LB contenant 250 μg de kanamycine, sous agitation à 37°C jusqu'à l'obtention d'une DO<sup>600</sup> de 0,5. Après une centrifugation de 5 minutes à 2000g à 4°C, le culot bactérien est repris dans 30 ml de solution TFB1 (100 mM de chlorure de rubinium, 50 mM de chlorure de manganèse, 30 mM d'acétate de potassium, 10 mM CaCl2, 15% glycérol, pH 5.8), à 4°C pendant 90 minutes. Après une centrifugation de 5 minutes à 2000g à 4°C, le culot bactérien est repris dans 4 ml de solution TFB2 (10 mM de chlorure de rubidium, 10 mM de MOPS, 75 mM CaCl2, 15% de glycérol , pH 8). Les cellules peuvent être gardées à -70°C par aliquot de 500 ml. 20 μl de la ligation et 125 μl de cellules compétentes sont mélangés et placés dans la glace 20 minutes. Après un choc thermique de 42°C pendant 90 secondes, les cellules sont agitées 90 minutes à 37°C dans 500 ml de milieu Psi-broth (milieu LB complémenté par 4 mM de MgSO<sub>4</sub>, 10mM de chlorure de potassium). Les cellules transformées sont étalées sur des boîtes LB-agar complémentées par 25 μg/ml de kanamycine, et 100μg/ml

48

d'ampicilline, et les boîtes sont incubées une nuit à 37°C.

10

15

20

25

30

Les clones potentiellement recombinants sont repiqués de manière ordonnée sur un filtre de nylon déposé sur une boîte LB-agar complémentée par 25  $\mu$ g/ml de kanamycine et 100  $\mu$ g/ml d'ampicilline. Après une nuit à 37°C, les clones recombinants sont repérés par hybridation de l'ADN plasmidique avec la sonde nucléotidique amplifiée par PCR avec le couple d'amorces selon SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46.

Une colonie indépendante, contenant l'insert, est inoculée à 20 ml de milieu LB complémentée par 25  $\mu$ g/ml de kanamycine et 100  $\mu$ g/ml d'ampicilline. Après une nuit à 37°C sous agitation, 500 ml de même milieu sont incubés au 1/50° par cette préculture jusqu'à l'obtention d'une D0 600 de 0,8, puis 1 à 2 mM final d'IPTG est ajouté. Après 5 heures, les cellules sont centrifugées 20 minutes à 4000 g.

Une partie du culot cellulaire est repris dans 5 ml de tampon de sonication (50 mM de phosphate de sodium pH 7,8, 300 mM NaCl) puis placé dans la glace. Après une rapide sonication, les cellules sont centrifugées 20 minutes à 10000 g. Une partie du culot cellulaire est repris dans 10 ml d'une solution 30 mM Tris/HCl-20% sucrose pH8. Les cellules sont incubées 5 à 10 minutes sous agitation, après adjonction de 1 mM EDTA. Après une centrifugation de 10 minutes à 8000 g à 4°C, le culot est repris dans 10 ml de 5 mM de MgSO4 glacé. Après 10 minutes dans la glace sous agitation, les cellules sont centrifugées 10 minutes à 8000 g à 4°C.

Le culot est repris par 5 ml/g dans du tampon A (6 M GuHCl (chlorhydrate de guanidine), 0,1M phosphate de sodium, 0,01M Tris/HCl, pH 8), 1 heure à température ambiante. Le lysat est centrifugé 15 minutes à 10000 g à 4°C, et le surnageant est complémenté par 8 ml de résine Ni-NTA, prééquilibrée dans du tampon A. Après 45 minutes à température ambiante, la résine est coulée dans une colonne, lavée par 10 fois le volume de la colonne par du tampon A puis par 5 fois le volume da la colonne par du tampon B (8 M urée, 0,1 M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 8). La colonne est lavé par du tampon C (8 M urée, 0,1M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 6,3) jusqu'à ce que l'A280 soit inférieur à 0,01. La protéine recombinante est éluée par 10 à 20 ml de tampon D (8 M urée, 0,1 M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 5,9) puis par 10 à 20 ml de tampon E (8 M

49

urée, 0,1 M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 4,5), puis par 20 ml de tampon F (6 M HCl, 0,2 M acide acétique). Après une analyse en SDS-PAGE. la ou les fractions purifiées contenant la protéine chimérique ont permis l'obtention d'anticorps chez le lapin. Les anticorps obtenus sont testés par Western-blot après révélation par un anticorps secondaire couplé à la phosphatase alcaline.

Des anticorps sont obtenus de la même manière, à partir de peptides synthétisés chimiquement selon la technique de Merrifield (G. Barany and B. Merrifield, 1980, dans *The peptides*, 2, 1-284, E. Gross et J. Meienhofer, Academic Press, New York).

Les anticorps spécifiques obtenus sont utilisés à fin de détection de l'expression sérique ou tissulaire de tout ou partie des séquences rétrovirales endogènes selon l'invention, dans les cas normaux et pathologiques.

10

15

20

Les protéines d'origine sérique ou tissulaire, sont séparées sur gel d'acrylamide-SDS puis transférées sur un filtre de nitrocellulose à l'aide d'un appareil Novablot 2117-2250 (LKB). Le transfert est effectué sur une feuille de Hybond C-extra (Amersham) en utilisant un tampon CAPS 100 mM pH 11, méthanol, eau (V/V/V: 1/1/8) contenant 1 mM de CaCl<sub>2</sub>. Après un transfert de 1 heure à 0,8 mA/cm<sup>2</sup>, la feuille est saturée une heure à température ambiante dans du PBS-0,5 % gélatine. La feuille est mise en présence de l'anticorps spécifique à la concentration de 1/1000 dans du PBS-0,25 % gélatine. Au bout de 2 heures, le filtre est lavé 3 fois 15 minutes dans du PBS-0,1 % de Tween-20, puis le filtre est incubé 30 minutes en présence d'un anticorps secondaire couplé à la phosphatase alcaline (Promega), dilué au 1/7500 dans du PBS-0,25% gélatine. Après trois lavages dans du PBS-0,1 % de Tween-20, le filtre est équilibré dans un tampon (100 mM de Tris-HCl pH 9,5, 100 mM de NaCl, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>). La révélation est effectuée en présence de 45 μl de NBT à 75 mg/ml et 35 μl de BCIP à 50 mg/ml, pour 10 ml de tampon de phosphatase alcaline.

Les protéines chimériques obtenues par génie génétique, sont utilisées aussi à fin de tests d'activité biologique, comme par exemple pour le test 30 d'activité biologique du peptide de type CKS-17 identifié dans le domaine *env* de

50

HERV-7q (figure 5).

10

15

20

25

30

## **EXEMPLE 5**: Obtention de sondes ribonucléiques codant pour les séquences *env* de HERV-7q.

Les fragments de PCR obtenus sont sous clonés dans le plasmide 5 PGEM 4Z (Promega) qui possède de par et d'autre de son site de polyclonage, les séquences promotrices pour les ARN polymérase SP6 et T7.

La méthode de compétence utilisée est l'électroporation. Le plasmide et le fragment de PCR sont hybridés dans un rapport de 50 ng de vecteur (coupé à Sma I) pour 100 ng de fragment de PCR (rendu à bout franc par traitement par le fragment de Klenow de l'ADN polymérase). L'incubation a lieu une nuit à 22°C, dans le tampon de ligation (66 mM Tris-HCl pH 7,5, 5 mM MgCl2, 1 mM dithioerythritol, 1 mM ATP) en présence de 1u. de T4 ADN ligase puis est arrêtée par dénaturation 10 minutes à 65°C. Parallèlement, la souche d'E. Coli JM 105 est ensemencée une nuit à 37°C dans du milieu LB. Cette préculture est diluée au 1/500 et placée à 37°C jusqu'à une DO600 égale à 1. Pour la suite du mode opératoire les cellules seront toujours conservées au froid. Après une centrifugation de 5 minutes à 3500 g à 4°C, le culot cellulaire est resuspendu dans 1/4 vol. d'eau glacée ultra-pure. Cette étape est répétée 5 à 6 fois. Puis le culot est resuspendu dans 1/4000 vol. d'eau; 10 % de glycérol stérile sont ajoutés permettant la conservation des cellules électrocompétentes, par aliquots de 10 µl à 20°C. A 50 µl de cellules électrocompétentes est ajouté 1 µl de la ligation ; le tout est soumis à une décharge électrique de 12,5 kV/cm, appliquée pendant 5,8 ms. Les cellules sont rapidement remises en suspension dans le milieu SOC, incubées 1 heure à 37°C, puis étalées, en présence de 2% X-Gal dans du diméthylformamide, et 10 mM d'IPTG, sur une boîte de gélose LB-agar supplémentée en ampicilline (100 μg/ml). Après une nuit à 37°C, les clones blancs potentiellement recombinants, sont repiqués de manière ordonnée sur une boîte LB/ampicilline et parallèlement sur un filtre de nylon déposé sur une boîte LB/ampicilline. Ces deux boîtes sont incubées une nuit à 37°C. Les clones recombinants sont alors repérés par hybridation avec une sonde nucléique amplifiée par PCR avec le couple d'amorces selon SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 et marquée à la digoxygénine.

Les clones recombinants sont cultivés dans 50 ml de milieu

LB/ampicilline (100 μg/ml) en agitation pendant une nuit à 37°C. Après une centrifugation à 3500 g pendant 15 minutes à 4°C, le culot bactérien est repris dans 4ml de tampon P1 (50 mM Tris-HCl, 10mM EDTA, 400 μg/ml RNase A, pH 8) et 4ml de tampon P2 (200 mM NaOH, 1% SDS). Le mélange est incubé à température ambiante pendant 5 minutes. Après adjonction de 4ml de tampon P3 (2.55 M d'acétate de potassium, pH 4,8) le mélange est centrifugé à 12000 g pendant 30 minutes à 4°C. Le surnageant est appliqué sur une colonne Qiagen-type 100, prééquilibrée avec 2 ml de tampon QBT (750 mM NaCl, 50 mM MOPS, 15% éthanol, pH 7). la colonne est lavée avec 2 fois 4ml de tampon QC (1M NaCl, 50 mM MOPS, 15 % éthanol, pH 7) et l'ADN est élué avec 2ml de tampon QF (1,2 M NaCl, 50mM MOPS, 15 % éthanol, pH 8). L'ADN est précipité avec 0,8 vol. d'isopropanol, et centrifugé à 12000 g à 4°C pendant 30 minutes. Le culot est lavé avec de l'éthanol à 70 % glacé. puis l'ADN plasmidique est repris par 2 fois 150 μl de tampon TE.

Les sondes ribonucléiques sont utilisées comme sondes spécifiques, 15 en particulier pour la détection des transcrits exprimés par les séquences rétrovirales endogènes selon l'invention.

## EXEMPLE 6 : Construction d'une souris transgénique contenant tout ou partie du gène de l'envérine.

Une souris transgénique contenant tout ou partie de la séquence 20 HERV-7q (SEQ ID NO:3) est construite afin d'identifier les séquences responsables de la spécificité tissulaire, et pour évaluer le rôle de tout ou partie des motifs rétroviraux endogènes de type HERV-7q, en particulier tout ou partie des motifs peptidiques de l'envérine. La technique de micro-injection utilisée se réfère à la technique classique (Hogan et coll., (1994), Manipulating the mouse embryo, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press) ou à ses équivalents. Des formes identiques à la molécule humaine normale de motifs de type HERV-7q, dont l'envérine, ou des formes mutées, délétées, présentant des insertions ou tronquées sont testées afin de déterminer les motifs critiques tant sur le plan normal que pathologique, et plus particulièrement au cours du développement foetal et lors des processus tumoraux.

#### 30 **Bibliographie**:

- Benit L. et al., 1997. Cloning of a new murine endogenous retrovirus MuERV-L, with

WO 99/67395

20

strong similarity of the human HERV-L element and with a *gag* coding sequence closely related to the Fv1 restriction gene. J. Virol. 71, 5652-5657.

52

- Coffin J.M. 1985. Endogenous retrovirus. In: "RNA tumor viruses" (Weiss R.A., Varmus H.E., Teich N.M., and Coffin J.M. eds), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
  - Conrad B., Weissmahr R.N., Boni J., Arcari R., Schupbach J., and Mach B. 1997. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmunogene in type 1 diabetes. Cell 90, 303-313.
- Covey S.N. 1986. Amino acid sequence homology in *gag* region of reverse transcribing elements and the coat protein gene of cauliflower mosaic virus. Nucleic Acids Res. 14, 623-633.
  - Hertig C., Coupar B.E., Gould A.R., and Boyle D.B. 1997. Field and vaccine strains of fowlpox virus carry integrated sequences from the avian retrovirus, reticuloendotheliosis virus. Virology 235, 367-376.
- Hohenadl C., Leib-Mösch C., Hehlemann R., and Erfle Y. 1996. Biological significance of human endogenous retroviral sequences. J. Acqui. Imm. Def. Synd. Hum. Retrovir. 13, S268-S273.
  - Kulkoski J.K., Jones S., Katz R.A., Mack J.P.G., and Skalka A.M. 1992. Residues critical for retroviral integrative recombination in a region that is highly conserved among retroviral/retrotransposon integrases and bacterial insertion sequence transposases. Mol. Cell. Biol. 12, 2331-2338.
  - La Mantia G. et al, N.A.R., 1991, 19, 7, 1513-1520
  - Patience C., Wilkinson D.A., and Weiss R.A. 1997. Our retroviral heritage. Trends Genet. 13, 116-120.
- Pearson W.R. 1994. Using the FASTA program to search protein and DNA sequence databases. Methods Mol. Biol. 24, 307-331.
  - Perron H., Garson J.A., Bedin F., Beseme F., Paranhos-Baccala G., Komurian-Pradel F., Mallet F., Tuke P.W., Voisset C., Blond J.L., Lalande B., Seigneurin J.M., Mandrand B. and the Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. 1997. Molecular identifica-
- tion of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 7583-7588.

- Tönjes R.R. et al., J. AIDS and Hum. Retrovirol, 1996, 13, S261-S267
- Vitelli R., Chiarillo M., Lattero D., Bruni C.B., and Bucci C. 1996. Molecular cloning and expression analysis of the human Rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid. Biochem. Biophys. Res. Commun. 229, 887-890.
- 5 Weber L.T., Miller M., Jaskolski M., Leis J., Skalka M., and Wlodawer A. 1989. Molecular modeling of the HIV-1 protease and its substrate binding site. Science 243, 928-931.
  - Wilkinson D., Mager D.L., and Leong J.A.C. 1994. Endogenous human retroviruses. In:
  - "The Retroviridae" (Levy, J.A. ed), Plenum Press New York, , Vol. 3, 465-535.
- Xiong Y., and Eickbush, T. 1990. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. EMBO J. 9, 3353-3362.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

#### **REVENDICATIONS**

- 1°) Fragment d'acide nucléique purifié, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie d'une séquence codant pour une séquence rétrovirale endogène humaine, qui présente au moins des motifs rétroviraux de type *env*, répondant à la séquence SEQ ID NO:1 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie avec ladite séquence SEQ ID NO:1 supérieur ou égal à 80% sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70% sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type *env*.
- 2°) Fragment d'acide nucléique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente à la fois de motifs rétroviraux correspondant à un domaine *env* et répondant à la séquence SEQ ID NO:1 et des motifs rétroviraux correspondant à un domaine *gag* et répondant à la séquence SEQ ID NO:2 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie supérieur ou égal à 80% sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70% sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type *env* et un niveau d'homologie supérieur ou égal à 90% sur plus de 700 nucléotides ou supérieur ou égal à 70% sur plus de 1200 nucléotides pour les domaines de type *gag*, lesquels motifs ne présentent aucune insertion ou délétion supérieure à 200 nucléotides.

10

15

- 3°) Fragment d'acide nucléique, caractérisé en ce qu'il comprend un segment d'une séquence selon la revendication 1 ou la revendication 2 et notamment les séquence SEQ ID NO:3-22, 28 et 61, les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes ainsi que les fragments issus des régions codantes des séquences précédentes correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.
- 4°) Transcrits, caractérisés en ce qu'ils sont générés à partir des séquences selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
- 5°) Réactif de diagnostic pour la détection différentielle de séquences nucléiques endogènes humaines complètes ou partielles, présentant des motifs rétroviraux, sélectionnés parmi les séquences SEQ ID NO:1 et/ou SEQ ID NO:2, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28, 37-57, 59-61 et 121-122, les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes, par les fragments nucléotidiques capables de définir ou d'identifier les séquences SEQ ID

10

15

30

NO:1 et/ou SEQ ID NO:2 et toute séquence flanquante ou les chevauchant ainsi que par les fragments issus des régions codantes des séquences SEQ ID NO:1-22 et 61, correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires, éventuellement marquées avec un marqueur approprié.

- 6°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est choisi dans les régions situées entre les nucléotides 3065 et 4390, les nucléotides 6965 et 9550 ou les nucléotides 2502-2865 de la SEQ ID NO:3.
- 7°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est sélectionné parmi les séquences SEQ ID NO:37-57, 59-60 et 121-122 et en ce qu'il est apte à être utilisé comme amorce.
- 8°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est sélectionné parmi les séquences suivantes :
- un fragment de 1505 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:37 et SEQ ID NO:38 (amorces G1F et G1R),
- un fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 (amorces E1F et E1R)
- un fragment de 182 nucléotides répété deux fois, situé en amont du domaine gag aux positions 2502-2611/2613-2865

et en ce qu'il est apte à être utilisé comme sonde.

- 9°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par les fragments codants ou non-codants pour tout ou partie de l'envérine et notamment les fragments comprenant au moins 14 nucléotides et plus particulièrement les fragments codant pour la partie C-terminale de l'envérine, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter du codon codant pour la première méthionine.
  - 10°) Procédé de détection rapide et différentiel des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type *env* ou *env* et *gag*, de leurs variants normaux ou pathologiques, par hybridation et/ou amplification génique, réalisé à partir d'un échantillon biologique, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :
  - (a) une étape dans laquelle l'on met en contact un échantillon biologique à analyser avec au moins une sonde selon la revendication 5, la revendication 6

25

30

ou la revendication 8 et

- (b) une étape dans laquelle on détecte par tout moyen approprié le ou les produits résultants de l'interaction séquence nucléotidique-sonde.
- 11°) Procédé de détection selon la revendication 10, caractérisé en 5 ce qu'il comprend :
  - \* préalablement à l'étape (a):
  - . une étape de préparation du tissu ou du liquide biologique concerné,
    - . une étape d'extraction de l'acide nucléique à détecter, et
- 10 . au moins un cycle d'amplification génique mis en œuvre à l'aide d'au moins un réactif selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 et
  - \* postérieurement à l'étape (b) :
  - . une étape de comparaison des séquences nucléiques obtenues dans ledit échantillon biologique avec les séquences rétrovirales endogènes humaines selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, par tout moyen approprié et notamment par séquençage, Southern-blot, coupure de restriction, SSCP ou toute autre méthode permettant d'identifier une insertion ou une délétion ou encore une simple mutation entre les différentes séquences comparées.
- 12°) Procédé de détection des transcrits selon la revendication 4, 20 caractérisé en ce qu'il comprend :
  - le prélèvement des ARN messagers provenant d'échantillons biologiques témoins et d'échantillons analogues prélevés chez des patients et
  - l'analyse qualitative et/ou quantitative desdits ARNm, par hybridation *in situ*, par dot-blot, Northern-blot, RNAse mapping ou RT-PCR, à l'aide d'un réactif de diagnostic selon l'une quelconque des revendications 5 à 9.
  - 13°) Séquences chimères, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un fragment de 17 à 40 nucléotides d'une séquence flanquante sélectionnée dans le groupe constitué par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences

10

20

25

30

correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb, associée à un motif rétroviral endogène de type HERV-7q comprenant entre 17 et 40 nucléotides selon les revendications 1 à 4.

14°) Méthode de détection et/ou d'évaluation d'une sur-expression/sous-expression ou d'une modification d'au moins l'une des séquences ou fragments de séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q et/ou de leurs séquences flanquantes associées, selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le dépôt sur un support approprié, de l'ADNc provenant de clones, de produits de PCR obtenus à partir d'ADN génomique. de produits de RT-PCR provenant de transcrits ou encore de séquences oligonucléotidiques spécifiques, lesdites séquences d'ADN étant des séquences ou des fragments de séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q et/ou leurs séquences flanquantes, constituées par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb et/ou une séquence chimère selon la revendication 13,

- l'hybridation dudit support avec au moins une sonde marquée de manière adéquate obtenue, par exemple, par rétrotransposition d'un mélange d'ARN provenant de cellules, de tissus ou de liquides biologiques provenant de témoins réputés normaux, de membres de populations ethniques différentes, de patients atteints de pathologies souvent associées à une expression de rétrovirus, comme les processus tumoraux, ou comme les maladies auto-immunes, et

- la détection des hybrides formés.
- 15°) Méthode selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit

15

20

25

30

transcrit ou ADNc est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.

- 16°) Méthode selon la revendication 14 ou la revendication 15.

  5 caractérisée en ce que ledit support comprend en outre toute séquence rétrovirale endogène ou exogène.
  - 17°) Kit de détection et/ou d'évaluation d'une maladie auto-immune et notamment des neuropathologies à étiologie auto-immune, caractérisé en ce qu'il comprend outre les tampons nécessaires à la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16 :
  - des réactifs A de diagnostic selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, et
  - des réactifs B constitués par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb,

lesquels réactifs sont de préférence fixés sur un support approprié.

- 18°) Kit selon la revendication 17, caractérisé en ce que lesdits réactifs B sont sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.
- 19°) Produits de traduction, caractérisés en ce qu'ils sont codés par une séquence nucléotidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 20°) Peptide, caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être exprimé à l'aide d'une séquence nucléotidique sélectionnée dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28 et 61 selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
  - 21°) Peptide selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il

20

25

englobe les peptides dérivés comprenant entre 5 et 540 aminoacides et notamment un fragment de 538 aminoacides, commençant à la première méthionine de la séquence SEQ ID NO:26 (envérine).

- 22°) Peptide selon la revendication 20 ou la revendication 21, 5 caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par :
  - . les séquences SEQ ID NO:23-36;
  - . la séquence SEQ ID NO:58;
- un fragment C-terminal de la séquence SEQ ID NO:26, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine de la séquence SEQ ID NO:26;
  - un peptide de type CKS-17/CKS-25 présent dans l'une des séquences SEQ ID NO:23-36 ou 58 ; et
  - les peptides présentant une affinité avec un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II et notamment les fragments 399-471, 244-271 de l'envérine, ainsi que les peptides de séquence SEQ ID NO:68-118, conformément au Tableau I.
  - 23°) Peptide selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisé en ce qu'il est obtenu à partir des séquences nucléiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquelles au moins un codon non-sens peut être remplacé par un codon codant pour l'un des aminoacides suivants : Phe (F), Leu (L), Ser (S), Tyr (Y), Cys (C), Trp (W), Gln (Q), Arg (R), Lys (K), Glu (E) ou Gly (G).
  - 24°) Compositions immunogènes ou vaccinales, pour la protection contre les maladies auto-immunes, notamment chez les sujets à risque, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un peptide comprenant au moins un motif de type CKS et/ou au moins un motif sélectionné dans le groupe constitué par les peptides présentant une affinité avec un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
- 25°) Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce que 30 ledit peptide présentant une affinité avec un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II, est sélectionnée dans le groupe constitué par les peptides tels que

définis dans le Tableau I.

WO 99/67395

30

26°) Composition selon la revendication 24 ou la revendication 25, caractérisée en ce que ledit peptide présente la séquence SEQ ID NO:120.

60

- 27°) Anticorps, caractérisé en ce qu'il est dirigé contre l'un ou 5 plusieurs des peptides selon l'une quelconque des revendications 20 à 23.
  - 28°) Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend des anticorps neutralisants produits à partir des peptides du Tableau I (SEQ ID NO:68-118) et leurs homologues.
- 29°) Procédé de dépistage immunologique différentiel de séquences rétrovirales endogènes humaines de la famille HERV-7q normales ou pathologiques, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en contact d'un échantillon biologique avec un anticorps selon la revendication 27, la lecture du résultat étant révélée par un moyen approprié, notamment EIA, ELISA, RIA, fluorescence.
- 30°) Procédé d'identification et de détection de motifs rétroviraux endogènes, anormalement exprimés dans le cadre de pathologies associées au cancer, ou de neuropathologies en particulier autoimmunes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, caractérisé en ce qu'il comprend l'analyse comparée des séquences extraites d'un échantillon biologique avec les séquences selon l'une quelconque des revendications 19 à 23.
- 31°) Application des séquences selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, 13, 14 ou 19 à 23 au diagnostic, au pronostic, à l'évaluation de la susceptibilité génétique, à toutes maladies humaines induites, innées ou acquises en particulier celles à composantes cancéreuses, autoimmunes et/ou à incidence neurologique, comme la sclérose en plaques, les syndromes associés et les maladies neuro-dégénératives où intervient tout ou partie des séquences selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et des formes endogènes ou exogènes apparentées.
  - 32°) Séquences nucléiques hybrides, caractérisées en ce qu'elles comprennent des séquences ou motifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, combinés avec des séquences ou motifs d'origine endogène ou d'origine ou induits de manière exogène.
    - 33°) Vecteur recombinant de clonage ou d'expression, caractérisé en

ce qu'il comprend une séquence nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

- 34°) Composition immunogène ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend un vecteur incluant au moins une séquence nucléique codant un peptide tel que défini dans le Tableau I, éventuellement associée à une séquence codant un motif de type CKS-17.
  - 35°) Vecteur de thérapie génique, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type HERV-7q selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 36°) Vecteur selon la revendication 35, caractérisé en ce que lesdites séquences sont sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:2, 20 et 21.
  - 37°) Animaux transgéniques, caractérisés en ce qu'ils comprennent tout ou partie d'une séquence de type HERV-7q (SEQ ID NO:1-22, 28 et 61).

```
CCCTGGGGCGGGCTTCCTTTCTGGGATGAGGGCAAAACGCCTGGAGATACAGCAATTATCTTGCAA<u>CTGAG</u>
AGACAGGACTAGCTGGATTTCCTAGGCCGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACCACGTCCAC
                                                                      143
CTTTAAACACGGGGCTTGCAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGAGCTCACTAAAATGCTAATTAGGCA
                                                                      215
AAGACAGGAGGTAAAGAAATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGGACAACAATCGGGATA
                                                                      287
TAAACCCAGGCATTCGAGCTGGCAACAGCAGCCCCCTTTGGGTCCCTTCCCTTTGTATGGGAGCTGTTTTC
                                                                      359
                                                                              région
répétée
                                                                      431
                                                                                R1
                                                                      503
                                                                      575
                                                                      647
TTGTTCCTGCACGGCTAAGTGCCTGGGTTTGTTCTAATTGAGCTGAACACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTC
                                                                      719
791
TCTTCTGTGACCCACGGCTTCTAATAGAACTATAACACTTACCACATGGCCCAAGATTCCATTCCTTGGAATCCGTTGAGGCCAAGAACTCCAGGTCAGAGAATACGAGGCTTGCCACCATCTTGGAAGCGGCCTGCTACCATCT
                                                                      863
TGGAAGTGGTTCACCACCATCTTGGGAGCTCTGTGAGCAAGGACCCCCCGGTAACATTTTGGCAACCACGAA
935
                                                                      1007
GAGGAAAATACCGGGCACTTGTCGGCCAGTTAAAAACGATTAGTGTGGCCACCGGACTTAAGACTCAGGTGT
GAGGCTATCTGGGGAAGGGCTTTCTAACAACCCCCAACCCTTCTGGGTTGGGGACTTGGTTTGCCTCAAGCC
                                                                      1079
AGCTTCCACTTTCAGTTTTCTTGGGGAAGCCGAGGGCCGACTAGAGGCAGAAAGCTGTCGTCCTGAACTCCC
                                                                      1151
1223
CTTCTGACCCATACCTCCTGGGTCCCAACCACAACTTTCTTCAAAGTGTAGCCCCAAAATTCTCCTTACCTC
                                                                      1295
TGAATATACTTCCTCTGATCCCTGCCTCCTAGGTACTATTGGTTCAGACTTCCATTTCCTCTAGCAAGTTGT
                                                                      1367
ATCTCCAAAGGGATCTAAGGAAGCTCTGCGCTGCGTCCTTAGGCACCTAGGCTATAACCCAGGGAGTCTTAT
                                                                      1439
CCCTGGTGTCCCTCCCAATTTAGGCATACAGCTCTTGACATGGGCAGTTATGTAGGACCCACTCCCCACCAC
                                                                      1511
1583
                                                                      1655
AGAGAGAGTCAAAGAGAAAGAAAGAAAGAAAATAGTAAAAAAACAGTGTGCCCTATTCCTTTAAAAGCCA
                                                                      1727
                                                                      1799
GGGTAAATTTAAAACCTGTACTTGATAATTGAAGGTCTTCTCTGTGACCCTATAGCACTCCAATCCACTTTG
TGGTCAGTGTAAATAAGAGCATAGGCCGAAAGCACTGAGGCCATTGACAACCCGTAGCTTCCCTATCAAAAA
                                                                      1871
                                                                      1943
TCCTTAACCCAGTAACCCGCAGATGGACCAAATGCATTCAGTCGGTAGCGCAACTGCTTTGCTAAAAGTAGA
2015
AAAAGGTAGCTTACTAACTCAAAAATCTTAAAGTATGGGGCTATTCTGTTAGAAAAAGGTAATGTAACTCCA
                                                                      2087
                                                                      2159
ACCACTGATAATTCCCTTAACCCAGCAGATTTCCTAACGGGATTTAAATCTTAATTACCATACAAAGGTCCG
ACCAGACCTAGGCGGAACTCCCTTCAGGACAGGACGATAGATGGTTCCTCCCAGGTGATTGAGGAAAAAAAC
                                                                      2231
CACAATGGGTATTCAGTAATTGATACGGGGACTCTTGTGGAAGCAGAGTTAGAAAAATTGCCTAATAACTGG
                                                                      2303
                                                                      2375
TCTCCTCAAACGTGTGAGCTGTTTGCACTCAGCCAAGCCTTAAAGTACTTACAGAATCAAAAGACTATCTCA
                                                                      2447
ATCCTGATTCAAAAGGTTAGCTACACCCTCTCTGTAATGCATTTGCATAAGAACTTGTTTATGGGAATGCAT
\mathtt{CTTGATGGGGCAGCTGGGTTGTTATAAAATAGGAACCCAGCCCAGCTCTAGGAC\underline{\mathsf{TCACCCCTGAGCGCAAAG}}
                                                                      2519
régions
                                                                      2591
GGCGGGAAAAGGGGTGCAGGACTGCTACATCGGTAAGCATAACTAATCCGATAAACAGAGGTCCATGGGTGG
                                                                      2663
                                                                              répétées
                                                                             en tandem
TTACGCACCCTGGAAAGGAACTCACCCCTGAGCACAAAGGCAATGTTGGGCACGCTGGTAAAGGACCACTAG
                                                                      2735
                                                                      2807
                                                                                R2
 AATCCAGCAGCCTGGACCCCTTTCTTTGTGGTCAAGAGAGGCAGGAAAACAGGTGCAGGACTGCAACATCAG
TGAGCATAACTAATTCGATAAGCAGAGGTCCATGGGTGGTGATGCACCCTGGAAAGAATAAGCATTAGGACC
                                                                      2879
ATAGAGGACACTCCAGGACTAAAGCTCATCGGAAAATGACTAGGGTTGCTGGCATCCCTATGTTCTTTTTC
                                                                      2951
 AGATGGGAAACGTTCCCCGCAAGACAAAAACGCCCCTAAGACGTATTCTGGAGAATTGGGACCAATTTGACC
                                                                      3023
                                                                      3095
 CTCAGACACTAAGAAAGAAACGACTTATATTCTTCTGCAGTGCCGCCTGGCACTCCTGAGGGAAGTATAAAT
 TATAACACCATCTTACAGCTAGACCTCTTTTGTAGAAAAGGCAAATGGAGTGAAGTGCCATAAGTACAAACT
                                                                      3167
 {	t TTCTTTTCATTAAGAGACAACTCACAATTATGTAAAAAGTGTGATTTATGCCCTACAGGAAGCCTTCAGAGT
                                                                      3239
 CTACCTCCCTATCCCAGCATCCCGACTCCTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCCTTCAACCCAAATGGTCCA
                                                                      3311
 AAAGGAGATAGACAAAAGGGTAAACAGTGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCCAATTATGACCCCTCCAAGC
                                                                      3383
                                                                      3455
 AGTGGGAGGAAGAGATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTGCCTTTTTCTCTCCCAGACTTAAAGCAAATAAA
 AACAGACTTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGGACAATTCTT
                                                                      3527
 TGATCTGACATGGAGAGATATAATGTCACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAATGAGAGAAGTGCCACCAT
                                                                      3599
                                                                      3671
 domaine
                                                                      3743
 AGAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAGTTCCCAGTCTAGACCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGG
                                                                           gag
 AGATTGGTGCTGCAGACATTTGCTAACTTGTGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGTCTATGAA
                                                                      3815
 {f TTACTCAATGATGTCCACCATAACACAGGGAAGGGAAGAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGA
                                                                      3887
 GGCATTGAGGAAGCGTGCCTCTCTGTCACCTGACTCTTCTGAAGGCCAACTAATCTTAAAGCGTAAGTTTAT
                                                                      3959
 CACTCAGTCAGCTGCAGACATTAGAAAAAACTTCAAAAGTCTGCCGTAGGCCCGGAGCAAAACTTAGAAAC
                                                                      4031
 CCTATTGAACTTGGCAACCTCGGTTTTTTATAATAGAGATCAGGAGGAGCAGGCGGAACAGGACAAACGGGA
                                                                      4103
 4175
 GCTGGGCAAATTGAATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTC
                                                                       4247
                                                                       4319
 GGGGACAAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGATCCAGCAGCAGGACTGAGGGTGCCTGGGGC
                                                                       4391
 AAGCGCCATCCCATGCCATCACCCTCACAGAGCCCTGGGTATGCTTGACCATTGAGGGCCAGGAGGTTGTCT
                                                                       4463
 CCTGGACACTGGTGCGGTCTTCTTAGTCTTACTCTTCTGTCCCGGACAACTGTCCTCCAGATCTGTCACTAT
                                                                       4535
 CTGAGGGGGTCCTAAGACGGGCAGTCACTAGATACTTCTCCCAGCCACTAAGTTATGACTGGGGAGCTTTAT
TCTTTTCACATGCTTTTCTAATTATGCTTGAAAGCCCCACTACCTTGTTAGGGAGAGACATTCTAGCAAAAG
                                                                       4607
                                                                       4679
 4751
 ATCCTGAAGTCTGGGCAACAGAAGGACAATATGGACGAGCAAAGAATGCCCGTCCTGTTCAAGTTAAACTAA
                                                                       4823
 AGGATTCCACCTCCTTCCCTACCAAAGGCAGTACCCCCTCAGACCCAAGGCCCAACAAGGACTCCAAAAGA
TTGTTAAGGACCTAAAAGCCCAAGGCCTAGTAAAACCATGCAGTAACCCCTGCAGTACTCCAATTTTAGGAG
                                                                       4895
                                                                       4967
 TACAGAAACCCAACAGACAGTGGAGGTTAGTGCAAGATCTCAGGATTATCAATGAGGCTGTTGTTCCTCTAT
                                                                       5039 domaine
 AGCCAGCTGTACCTAGCCCTTATACTCTGCTTTCCCAAATACCAGAGGAAGCAGAGTGGTTTACAGTCCTGG
                                                                       5111
                                                                           pol
 ACCTTCAGGATGCCTTCTTCTGCATCCTGTACATCCTGACTCTCAATTCTTGTTTGCCTTTGAAGATACTT
```

FIGURE 1.1

```
CAAACCCAACATCTCAACTCACCTGGACTATTTTACCCCAAGGGTTCAGGGATAGTCCCCATCTATTTGGCC
                                                                                  5255
AGGCATTAGCCCAAGACTTGAGCCAATCCTCATACCTGGACACTTGTCCTTCGGTAGGTGGATGATTTACTT
                                                                                  5327
TTGGCCGCCCATTCAGAAACCTTGTGCCATCAAGCCACCCAAGCGCTCTTCAATTTCCTCGCTACCTGTGGC
                                                                                  5399
TACATGGTTTCCAAACCAAAGGCTCAACTCTGCTCACAGCAGGTTACTTAGGGCTAAAATTATCCAAAGGCA
                                                                                  5471
CCAGGGCCCTCAGTGAGGAACACATCCAGCCTATACTGGCTTATCCTCATCCCAAAACCCTAAAGCAACTAA
                                                                                  5543
GGGGATTCCTTGGCGTAATAGGTTTCTGCCGAAAATGGATTCCCAGGTATGGCGAAATAGCCAGGTCATTAA
                                                                                  5615
ATACACTAATTAAGGAAACTCAGAAAGCCAATACCCATTTAGTAAGATGGACAACTGAAGTAGAAGTGGCTT
                                                                                  5687
                                                                                  5759
TCCAGGCCCTAACCCAAGCCCCAGTGTTAAGTTTGCCAACAGGGCAAGACTTTTCTTCATATGTCACAGAAA
AAACAGGAATAGCTCTAGGAGTCCTTACACAGATCCGAGGGATGAGCTTGCAACCTGTGGCATACCTGACTA
                                                                                  5831
AGGAAATTGATGTAGTGGCAAAGGGTTGACCTCATTGTTTACGGGTAGTGGTGGCAGTAGCAGTCTTAGTAT
                                                                                  5903
CTGAAGCAGTTAAAATAATACAGGGAAGAGATCTTACTGTGTGGACATCTCATGATGTGAATGGCATACTCA
                                                                                  5975
CTGCTAAAGGAGACTTGTGGCTGTCAGACAACTGTTTACTTAAATGTCAGGCTCTATTACTTGAAGGGCCAG
                                                                                  6047
TGCTGCGACTGTGCACTTGTGCAACTCTTAACCCAGCCACATTTCTTCCAGACAATGAAGAAAAGATAAAAC
ATAACTGTCAACAAGTAATTTCTCAAACCTATGCCACTCGAGGGGACCTTTTAGAGGTTCCTTTGACTGATC
                                                                                  6119
                                                                                  6191
CCGACCTCAACTTGTATACTGATGGAAGTTCCTTTGTAGAAAAAGGACTTCGAAAAGTGGGGTATGCAGTGG
TCAGTGATAATGGAATACTTGAAAGTAATCCCCTCACTCCAGGAACTAGTGCTCAGCTAGCAGAACTAATAG
                                                                                  6263
                                                                                  6335
                                                                                  6407
TAGTCCTCCATGCCCATGCAGCAATATGGAAAGAAAGGGAATTCCTAACTTCTGAGAGAACACCTATCAAAC
                                                                                  6479
ATCAGGAAGCCATTAGGAAATTATTATTGGCTGTACAGAAACCTAAAGAGGTGGCAGTCTTACACTGCCGGG
                                                                                  6551
GTCATCAGAAAGGAAAGGAAAAGGGAAATAGAAGAGAACTGCCAAGCAGATATTGAAGCCAAAAGAGCTGCAA
GGCAGGACCCTCCATTAGAAATGCTTATAAAACAACCCCTAGTATAGGGTAATCCCCTCCGGGAAACCAAGC
                                                                                  6623
                                                                                  6695
CCCAGTACTCAGCAGGAGAAACAGAATGGGGAACCTCACGAGGACAGTTTTCTCCCCTCGGGACGGCTAGCC
                                                                                  6767
ACTGAAGAATACTTTTGCCTGCAACTATCCAATGGAAATTACTTAAAACCCTTCATCAAACCTTT
CACTTAGGCATCGATAGCACCCATCAGATGGCCAAATCATTATTTACTGGACCAGGCCTTTTCAAAACTATT
AAGCAGATAGTCAGGGCCTGTGAAGTGTGCCAGAGAAATAATCCCCTGCCTTATCGCCAAGCTCCTTCAGGA
                                                                                   6839
                                                                                   6911
                                                                                   6983
GAACAAAGAACAGGCCATTACCCTGGAGAAGACTGGCAACTGATTTTACCCACAAGCCCAAACCTCAGGGAT
TTCAGTATCTACTAGTCTGGGTAGATACTTTCACGGGTTGGGCAGAGGCCTTCCCCTGTAGGACAGAAAAGG
                                                                                   7055
                                                                                   7127
CCCAAGAGGTAATAAAGGCACTAGTTCATGAAATAATTCCCAGATTCGGACTTCCCCGAGGCTTACAGAGTG
                                                                                   7199
 ACAATAGCCCTGCTTTCCAGGCCACAGTAACCCAGGGAGTATCCCAGGCGTTAGGTATACGATATCACTTAC
                                                                                   7271
 7343
AGCAAACCCAGGAAACCCACCTCACATGGCCTGCTCTGTTGCCTATAGCCTTAAAAAAGAATCTGCAACTTTC
                                                                                   7415
 CCCAAAAAGCAGGACTTAGCCCATACGAAATGCTGTATGGAAGGCCCTTCATAACCAATGACCTTGTGCTTG
                                                                                   7487
ACCCAAGACATTAGTTGCAGACATCACCTCTTAGCCAAATTACAACAAGTTCTTAAAAACATTACAAGGAACCTATCCCTGGGAAAGAACTATTCCACCCTTTGGCACATTAGTCAAGTCCTTCCCTTAATTCCCCATCCCTAGATACATCCTGGGAAGGACCCTACCCAGTCATTTTATCTACCCCAACTGCGGT
                                                                                   7559
                                                                                   7631
                                                                                   7703
 7775
 AAATCCAGGAGACAACGCTAGCTATTCCTGTGAACCTCTAGAGGATTTGCGCCTGCTCTTCAAACAACAACC
                                                                                   7847
 7919
 ACCCTCTTTCACTCTCACTGCACCCCCTCCATGCCGCTGTATGACCAGTAGCTCCCCTTACCAAGAGTTTCT ATGGAGAATGCAGCGTCCCGGAAATATTGATGCCCCATCGTATAGGAGTCTTTCTAAGGGAACCCCCACCTT
                                                                                   7991
                                                                                   8063
                                                                                   8135
 8207
 {\it CCAAACTGGTATGTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAAGAGAAAAACATGTAAAAGAAGTAATCTC}
                                                                                   8279
 CCAACTCACCCGGGTACATGGCACCTCTAGCCCCTACAAAGGACTAGATCTCTCAAAACTACATGAAACCCT
                                                                                   8351 domaine
 CCGTACCCATACTCGCCTGGTAAGCCTATTT
AATACCACCCTCACTGGGCTCCATGAGGTCTCGGCCCAAAA
                                                                                   8423
 {\tt CCCTACTAACTGTTGGATATGCCTCCCCCTGAACTTCAGGCCATATGTTTCAATCCCTGTACCTGAACAATG}
                                                                                   8495
                                                                                          env
 GAACAACTTCAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCTCTTGTTTCCAATCTGGAAATAAC
                                                                                   8567
 8639
 GGTAACTCCTCCCACACAAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTGTCTGTGGTACCTCAGCCTATCG
                                                                                   8711
 TTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGC<u>TTCCTCTCTATTCTTAGTGCCCCCCTATG</u>ACCATCTACACTGA
ACAAGATTTATACAGTTATGTCATATCTAAGCCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCTTTTGTTATAGG
                                                                                   8783
                                                                                   8855
 AGCAGGAGTGCTAGGTGCACTAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACT
                                                                                   8927
 ATCTCAAGAACTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTC
CCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGGTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGGGAACCTGTTT
ATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTTAATCAATCCGGAATCGTCACTGAGAAAGTTAAAGAAATTCG
AGATCGAATACAACGTAGAGCAGGGGGCTTCGAAACACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCC
                                                                                   8999
                                                                                   9071
                                                                                   9143
                                                                                   9215
 CTGGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTATCTTTAA
                                                                                   9287
                                                                                   9359
 CCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAAGCTGTAAAACTACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAA
 GACTAAGATCTACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTGCTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAAGGCAC
                                                                                   9431
 CCCTCCTGAGGAAATCTCAGCTGCACAACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTC
                                                                                   9503
 TCGGCCAACCTCCCCAACAGCACTTAGGTTTTCCTGTTGAGATGGGGGACTGAGAGACAGGACTAGCTGGAT
                                                                                   9575
 TTCCTAGGCTGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACCACATCCACCTTTAAACACGGGGCTTG
                                                                                   9647
 CAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGAGCTCACTAAAATGCTAATTAGGCAAAGACAGGAGGTAAAGAA
                                                                                   9719
 ATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGGACAATGATCGGGATATAAACCCAAGTCTTCGAG
                                                                                   9791
 CCGGCAACGGCAACCCCCTTTGGGTCCCCTCCCTTTGTATGGGAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTAT
                                                                                   9863
                                                                                           région
 9935
                                                                                           répétée
                                                                                   10007
                                                                                             R1
                                                                                  10079
  CTCCTGATCCAGCGAGGCACCCATTGCCGCTCCCAATCGGGCTAAAGGCTTGCCATTGTTCCTGCATGGCTA
                                                                                   10151
  AGTGCCTGGGTTCATCCTAATTGAGCTGAACACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTCTCTTCTGTGACCCACAG
  CTTCTAATAGAGCTATAACACTCACCGCATGGCCCAAGGTTCCATTCCTTGAATCCATAAGGCCAAGAACCC
                                                                                   10223
  CAGGTCAGAGAACACGAGGCTTGCCACCATCTTGGGAGC
                                                                                   10295
  TGAGGGTGCAAATGCATGGGCCACTAATGGTAGAGCAAGAAAACAGAAGGGCCCTGGTTCCTCGAAGGCATC
                                                                                   10367
  AGTGAGCTGAAATGCCTGCCCTGGATGTCCTATTCCTAGGTGTTTTTCTGCCTGAAGCAGATTAAACCCTTT
                                                                                   10439
                                                                                   10500
```

PCT/FR99/01513



FIGURE 2

PCT/FR99/01513

#### 4/64

ACTGAGAGACAGGACTAGCTGGATTTCCTAGGCCGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACC  ${\tt ACTGAGAGACAGGACTAGCTGGATTTCCTAGGCTGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACC}$ ACGTCCACCTTTAAACACGGGGCTTGCAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGAGCTCACTAAAATGC ACATCCACCTTTAAACACGGGGCTTGCAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGAGCTCACTAAAATGC TAATTAGGCAAAGACAGGAGGTAAAGAAATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGACA TAATTAGGCAAAGACAGGAGGTAAAGAAATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGACA ACAATCGGGATATAAACCCAGGCATTCGAGCTGGCAACAGCAGCCCCCTTTGGGTCCCTTTCCCTTTGTA ATGATCGGGATATAAACCCAAGTCTTCGAGCCGGCAACGGCAACCCCC-TTTGGGTCCCCTCCCTTTGTA TGGGAGCT--GTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTGCAACTGCACTCTTCTGGTCCATGTTTCT TGGGAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTGCAACTGCACTCTTCTGGTCCATGTTTCT TACGGCTCGAGCTGAGCTTTTGCTCACCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCACCGCAGACCTGCCGCTGA ...... TACGGCTTGAGCTGAGCTTTCGCTCGCCATCCACCACTGCTGTTTGCCGCCACCGCAGACCCGCCGCTGA CTCCCATCCCTCTGGATCCTGCAGGGTGTCCGCTGTGCTCCTGATCCAGCGAGGCGCCCCATTGCCGCTCC CTCCCATCCCTCTGGATCATGCAGGGTGTCCGCTGTGCTCCTGATCCAGCGAGGCACCCATTGCCGCTCC CAATTGGGCTAAAGGCTTGCCATTGTTCCTGCACGGCTAAGTGCCTGGGTTTGTTCTAATTGAGCTGAAC CAATCGGGCTAAAGGCTTGCCATTGTTCCTGCATGGCTAAGTGCCTGGGTTCATCCTAATTGAGCTGAAC ACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTCTCTTCTGTGACCCACGGCTTCTAATAGAACTATAACACTTACCACA ACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTCTCTTGTGACCCACAGCTTCTAATAGAGCTATAACACTCACCGCA TGGCCCAAGATTCCATTCCTTGGAATCCGTGAGGCCAAGAACTCCAGGTCAGAGAATACGAGGCTTGCCA TGGCCCAAGGTTCCATTCCTTG-AATCCATAAGGCCAAGAACCCCAGGTCAGAGAACACGAGGCTTGCCA CCATCTTGGGAGC

#### FIGURE 3

### 5/64

IPMALPYHIFLFTVLLPSFTLTAPPPCRCMTSSSPYQEFLWRMQRPGNIDAPSYRSLSKG
TPTFTAHTHMPRNCYHSATLCMHANTHYWTGKMINPSCPGGLGVTVCWTYFTQTGMSDGG
GVQDQAREKHVKEVISQLTRVHGTSSPYKGLDLSKLHETLRTHTRLVSLFNTTLTGLHEV
SAQNPTNCWICLPLNFRPYVSIPVPEQWNNFSTEINTTSVLVGPLVSNLEITHTSNLTCV
KFSNTTYTTNSQCIRWVTPPTQIVCLPSGIFFVCGTSAYRCLNGSSESMCFLSFLVPPMT
IYTEQDLYSYVISKPRNKRVPILPFVIGAGVLGALGTGIGGITTSTQFYYKLSQELNGDM
ERVADSLVTLQDQLNSLAAVVLQNRRALDLLTAERGGTCLFLGEECCYYVNQSGIVTEKVKEIRDRIQRRAEELR
NTGPWGLLSQWMPWILPFLGPLAAIILLLLFGPCIFNLLVNFVSSRIEAVKLQMEPKMQSKTKIYRRPLDRPASP
RSDVNDIKGTPPEEISAAQPLLRPNSAGSS

#### FIGURE 4

1)	NSLAAVVLQNRRALDLLTAESGGTFLFLEEK
2)	NSLAAVVLQNRRALDLLTAERGGTCLFLGEE
3)	DSLAAVTLQNHQGLDLLTAEKGGLCYFLGED(
4)	DSLAAVTLQNHQGLDLLIAEKGGLCTFLGEE
5)	DSLAAVTLQNCRGLDLLTAEKGGHYTFLGEE
6)	LQNRRGLDLLFLKEGGLC
71	DSTAKWYT ONRRGIDLLTAEOGGTCTALOEKO

#### FIGURE 5

TSFVEKANGVKCHKYKLSFHXETTHNYVKSVIYALQEAFRVYLPILPASPTPSPTNKDPPSTQMVQKEIDKRVNSEPKS ANIPQLXPLQAVGGREFGPARVHVPFSLPDLKQIKTDLGKFSDNPDGYIDVLQGLGQFFDLTWRDIMSLLNQTLTPNER SATITAAXEFGDLWYLSQVNDRMTTEEREXFPTGQQAVPSLDPHWDTESEHGDWCCRHLLTCVLEGLRKTRKKSMNYSM MSTITQGREENPTAFLERLREALRKRASLSPDSSEGQLILKRKFITQSAADIRKKLQKSAVGPEQNLETLLNLATSVFY NRDQEEQAEQDKRDXKKGHRFSHDPQASGLWRLWKREKLGKLNAXXGLLPVRSTRTLXKRLSKXKXAAPSSMPLISRES LEGPLPQGTKVLXVRSHXPD/SSSRT

#### FIGURE 6

PCT/FR99/01513

```
CCTGGCACTCCTGAGGGAAGTATAAATTATAACACCATCTTACAGCTAGACCTCTTTTGTAGAAAAGGCA
CCTGGC-CTCCTGAGGGAAGTATAAATTATAACACCATCTTACAGCTAGACCTCTTTTGTAGAAAAGAAG
-CAAATGGAGTGAAGTGCCATAAGTACAAACTTTCTTTTCATTAAGAGACAACTCACAATTATGTAAAAA
GCAAATGGAGTGAAGTGCCATATGTACAAACTTTCTTTTCATTAAGAGATAACTCCCAATTATGTAAAAA
GTGTGATTTATGCCCTACAGGAAGCCTTCAGAGTCTACCTCCCTATCCCAGCAT--CCCCGACTCCTTCC
GTGTGATTTATGCCCTACAGGAAGCCCTCAGAGTCTACCTCCCGACCCCAGCAAGACCCCAACTCCTTCT
CCAACTAATAAGGACCCCCTTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAAGGGTAAACAGTGAAC
CCAACTAATAAGGACCCCCCTTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAGGGGTAAACAATGAAC
CAAAGAGTGCCAATATTCCCCAATTATGACCC-CTCCAAGCAGTGGGAGGAAGAGAATTCGGCCCAGCCA
CAAAGAGTGCCAATATTACACGATTAT-ACTCGCTCCAAGCAGTGGGAGGA-GA-ATTT-GGCCCAGCCA
GAGTGCATGTGCCTTTTTCTCTCCCAGACTTAAAGCAAATAAAAACAGACTTAGGTAAATTCTCAGATAA
GCGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTCAGATTTAAAGCAAATTAAAATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAA
CCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGGACAATTCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATG
CCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGGACAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATG
TCACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAATGAGAGAGTGCCACCATAACTGCAGCCTGAGAGTTTGGCG
TTACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAATGAAAAAAGTGCTGCCATAACAGCAGCCTGAGAGTTTGGCG
ATCTCTGGTATCTCAGTCAGGTCAATGATAGGATGACAACAGAGGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCA
AACTCTGGTATCTCAGTCAGGTCAATGATAGGATGACAACAGATGAAAGAGAATGATTCCCCCACAGGCCA
GCAGGCAGTTCCCAGTCTAGACCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCTGCAGACAT
GCAGGCAGTTCCCAGTGTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACTTGGAGATTGGTGCCACAGACAT
TTGCTAACTTGTGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGTCTATGAATTACTCAATGATGTCCA
TTGCTAACTTGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGCCCATGAATTATTCAATGATGTCCC
CCATAACACAGGGAAGGAAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAGGAAGCG
CTATAACACAGGGAAAGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGGATAAGGGAAGGATTGAGGAAGCA
GCAGACATTAGAAAAAACTTCAAAAGTCTGCCGTAGGCCCGGAGCAAAACTTAGAAACCCTATTGAACT
GCAGAGATTAAGAAAAACTTCAAAAGTATGCCTTAGGCCCAGAGCAAAACTTAGAAACCCTACTGAACT
TGGCAACCTCGGTTTTTTATAATAGAGATCAGGAGGAGCAGGCGGAACAGGACAAACGGGATTAAAAAAA
TGGCAACCTCAGTTTTTTATAATAGAGATCAGGAAGAGCAGG-GGAATGGGACAAATGGGATAAAAAAAAA
A-----GGCCACCGCTTTAGTCATGACCCTCAGGCAAGTGGACTTTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAA
     AAAAAAAGGTGACTGCTTTAGTCGTGGCCCTCAGGCAAATGGACTTTGGAGGCTCCAGAAAAGGGAAAA
GCTGGGCAAATTGAATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTG
{\tt TCCAAGTAGAAGTAAGCCGCCCCTCGTCCATGCCCCTTATTTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACTGC}
.........
TCCAAGTAGAAACAAGCTGCCCCTTGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACTGC
{\tt CCCAGGGGACAAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGATCCAGCAGCAGGACTGAGGGTGCC}
      \tt CCCAGGAGATGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATAATCCAGCAGGACTGAGGATGCC
TGGGGCAAGCGCCATCCCATGCCATCACCTCACAGAGCCCTGGGTATGCTTGACCATTGAGGGCCAGGA
 CAGGGCAAGCGCCAGCCCATGCCATCACCCTCACAGAGCCTTGGGTATGCTTGACCATTGAGGGCCAGGA
GGTT----GTCTCCTGGACACTGGTGCGGTCTTCTTAGTCTTACTCTTCTGTCCCGGACAACTGTCCTCC
    GGTTCACTGTCTCTTGGACACTGGTATGGCCTTCTCAGTCTTACTCTCCTGTCCTGGACAACTGTCCTTC
```

## 7/64

01/ 02/ 03/ 04/	TAAATCCCCATGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCT TAAATCCCC-TGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCT TAAATCCCCATGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCT TAGATCCTCATGGCCCTCC-TTGTCATATTTTTTT
02/CTTTACTGTTCTCTTACCC 03/CTTTACTGTTCTCTTA-CC	CTCTTTCACTCTCACTGCACCCCCTCCATGCCGCTGTATGACCCCCTTTCACTCTCACTGCACCCCGTCCATGCCACTGCACCCCCCCC
02/GTCCATGCCCGTCTCATGC 03/AGC	AGCTCCCCTTACCAAGAGTTTCTATGGAGAATGCAGCGT CAGTAGCTCCCCTTAGCAAGAGTTTCTATGGAGAATGCAGCGT AGCTCCCCTTACCAAGAGTTTCTATGAAGAATGCGGCTT AGCTCCCATTACCAAGAGCTTCTATGGACAATGCGGCTT
02/CCCGGAAATATTGATGCCC 03/CCCAGAAATATTGATGCCC	CATCGTATAGGAGTCTTTCTAAGGGAACCCCCACCTTCACTGC CATTGTATAGGAGTTTATCTAAGGGAACCCCCACCTTCACTGC CATCAAATAGGAGTTTACCTAAAGGAAACTCCACCTTCACTGC CATCGTATAGGAGTTTTTCTAAAGGAAACCCCATTTTCACCAC
02/CCACACCCATATGCCCCAC 03/CCACACCCATATGCCCCAC	AACTGCTATCACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTC AACTGCTATAACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTC AACTGCTATAACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTC
02/ATTATTGGACAGGAAAAAC 03/ATTATTGGACAGGGAAAAT	GATTAATCCTAGTTGTCCTGGAGGACTTGGAGTCACTGTCTGT
02/GACTCACTTCACTCATA	CTGGTATGTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAAGAGA CCAGTATGTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAACAGA CTGGTATGTCTGAGGGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAAGAGA
02/AAAACACATAAAGGAAGTA 03/AAAACATGTAAAGGAAGTA	ATCTCCCAACTCACCCGGGTACATGGCACCTCTAGCCCCTACA ATCTCCCAACTGACCTGGGTACATAGCACCCCTGGCCCCTACA ACCTCCCAACTGACCCGGGTACATAGCACCCCTAGCCCCTACA
02/AAGGACTAGATCTCTCAAA	ACTACATGAAACCCTCCGTACCCATACTCGCCTGGTAAGCCTA ACTACATGAAACCCTCCATACCCATACTGGCCTGGTAAGCCTA ACTACATGAAACCCTCCATACCCATACTTGCCTGGTAAGCCTA
02/TTTAATACCACCCTGACTG	GGCTCCATGAGGTCTCGGCCCAAAACCCTACTAACTGTTGGAT GGCTCCATGAGGTCTCGGCCCAAAACCCTACTAACTGTTGGAT GGCTCCATGAGGTCTCGGTCCAAAACCCTACTAACTGTTGGTT
02/GTGCCTCCCCTGCACTTT 03/GTGCCTCCCCTGTATTTC	AGGCCATATGTTTCAATCCCTGTACCTGAACAATGGAACAACT AGGCCATACATTTCAATCCCTATACCTGAACAATGGAACAACT AGGCCATGCATTTCAATCCCTGTACCTGAACAATGGAACAACT

### FIGURE 8.1

01/TCAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCTCTTGTTTCCAATCTGGAAATA 02/TCAGCACAGAAATAAACACCACTTCTGTTTTAGTAGGACCTCTTTTCCAATCTGGAAATA 03/ACAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCTCTTGTTTCCAATCTGGAAATA
01/ACCCATACCTCAAACCTCACCTGTGTAAAATTTAGCAATACTACATACA
01/ATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACAAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTG 02/ATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACGAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTG 03/ATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACGAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTG 04/
01/TCTGTGGTACCTCAGCCTATCGTTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCA 02/TCTGTGGTACCTCAGCCTATCATTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTGTGTGCTTCCTCTCA 03/TCTGTGGTACCTTAGCCTATCGTTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCA 04/
01/TTCTTAGTGCCCCCTATGACCATCTACACTGAACAAGATTTATACAGTTATGTCATATCTAA 02/TTCTTAGTGGCCCCTATGCCCATCTACACTGAACAAGATTTATACAATCATGTCATACCTAA 03/TTCTTAGTGCCCCC-ATGACCATTTACACTGAACAAGATTTATACAATTATGTTGTACCTAA 04/
01/GCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCTTTTGTTATAGGAGCAGGAGTGCTAGGTGCAC 02/GCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCTTTTGTTATTGGAGCAGGAGTGCTAGGCGGAG 03/GCCCCACAACAAAAGAGTACTCATTCTTCCTTTTGTTATCGGAGCAGGAGTGCTAGGTGGAC 04/
01/TAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACTATCTCAAGAA 02/TAGCTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACTGTCTCAAGAA 03/TAGGTTCTGGCATTGGCGGTACCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACTATCTCAAGAA 04/
01/CTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTC 02/CTTAAAGGTGACATGGAATGGGTCGCTGATACCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTC 03/CTCAATGGTGACATGGAATGGGTTGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTT 04/
01/CCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGG 02/CCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCGGAAAGCGGGG 03/CCTAGCATCAGTAGTCCTTCAAAATTGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCTCTGAAAGAGGGG 04/
01/GAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTT
01/AATCAATCCGGAATCGTCACTGAGAAAGTTAAAGAAATTCGAGATCGAATACA 02/AATCAATCCGGAATCATCACCGAGAAAGTTAAAGAAATTCAAGGTCGAATATA 03/TATTATGTTAATCAATCCTGAATTGTCACAGAGAAAGTTGAAGAAATTCGAGATTGAATACA 04/
01/ACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAA-CACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCT 02/ACGTAGAGCAAAGGAGCTGCAAAA-CACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCT 03/ACGTAGAACAGAGGAGCTTCAAAAACACCAGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCT 04/

#### 9/64

01/GGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTA 02/GGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGTTACTCCTCTTTTGGACCCTGTA 03/GGATTCTCCCCTTCTTAGGATCTCTAGCAGCTCTAATATTGATACTCCTCTTTTGGACCCTGTA 01/TCTTTAACCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAAGCTGTAAAACTA-----02/TCTTTAACCTCCTTGTTAAGTTTGTCTTTTCCAGAATCGAAGCAGTAAAACTACAAATCGTTC 03/TCTTTAACCTCCTTGTTAAGTTTGTCTCTCCAGAATCAAAGTTGTAAAGCTACAAATCGTTC 04/TCTTTAACCTCCTTGTTAAGCTTGTCTCTTGCAGAATCGAAGCTGTAAAACTACAAATGCTTG 01/--CAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAGACTAAGATCTACCGCAGACCCCTGGACCGCCTG 02/TTCAAATGGAGCCCCAGATGCAGTCCATGAGTAAAATCTACCACGGACCCCTGGACCGCCTG 03/TTCAAATGGAACCCCAGATGAAGTCCATGACTAAGATCTACCGTGGACCCCTGGACCGGCCTA 04/TTAAAATAGAGCCCCAGATGCAGTCCATGGCTAAGATCTACCACGGACCCCTGGACCGGCCTG 01/CTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCTGAGGAAATCTCAGCTGCAC 02/CTAGCCCATGCTCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCCGAGGAAATCTCAACTGCAC 03/CTAGCCCATGCTCCAATTGTAATGATATCGAACGCACCCCTCCCGAGGAAATCTCAACTGCAC 04/CTAGCCCATGCTCTGATGTTGATGACATTGAAGGCACGGCTTCCGAGGAAATCTCAACTGCAC 01/AACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTCCCC 02/AACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGTGGTTGTTGGCCAACCTCCCC 03/AACCCTACTATGCCCCAATTCCGCAGGAAGCAGTTAGACTGGTCGTCAGCCAACCTCCCC

04/GACCCTACTACACCCCAATTTAGCGGGAAGCAATTAGAGCAGCCTATGGCCACCTCCCC

#### FIGURE 8.3

# 10/64

CTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCCTTTCAACCCAAACAGTCCAAAAGGACATAGACAAAGGA	خ
CTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCTTTCAACCCAAACAGTCCAAAAGGACATAGACAAAGGA	4
CTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCC-TTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAAGG	5
CTTCTCCAACTAATAAGGACCCCCC-TTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAGGG	6
CTTCCCCAAATAATAAGAACCCCCC-TTCAACCCAAACGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAGGG	7
GTAAACAATGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCTGGTTATGCACCCTCCAAGCGGTGGGAG	3
GTAAACAATGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCTGGTTATGCACCCTCCAAGCGGTGGGAG	4
GTAAACAGTGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCCAATTATGACCCCTCCAAGCAGTGGGAGGA	5
GTAAACAATGAACCAAAGAGTGCCAATATTACACGATTATACTCGCTCCAAGCAGTGGGAG	6
GTAAACAACTAACCAAAGAATGCCAATATTCCCCGATTATGCCCCCTCCAAGCGGTGGGAG	7
A-AGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTC	3
A-AGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTACCTTTTTCTCTCAC-ACTTGAAGCAAATTAAA	4
A-AGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTACCTTTTTCTCTCCCAG-ACTTAAAGCAAATAAAA	5
	6
-GAGAATTTGGCCCAGCCAGCGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTC	7
-GAGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCACGTACCTTTTTCTCTCTAGACTTTAAATTAAA	,
ATAGACNTAGGTNAATTNTCAGATAGCCCTGATGGYTATATTGATGTTTTACAAGGATTAGGA	3
ATAGACXTAGGTXAATTXTCAGATAGCCCTGATGGXTATATTGATGTTTTACAAGGATTAGGA	4
ACAGACTTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGGA	5
ATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGGA	6
ATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTAATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGTTTAGGA	7
AIAOAOCIAOGIIEEE TOTOGOGIEEE OOCIEEE OO	
TTCCTGAGTTCTTGCACTAACCTCAAAT	1
CAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATATTACTGCTAAATCAGACGCTAACCTCAAAT	3
CAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATATTACTGCTAAATCAGACGCTAACCTCAAAT	4
CAATTCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATGTCACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAAT	5
CAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATGTTACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAAT	6
CAATCCTTTGATCTGATATGGAGAGATATAATGTTACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAAT	7
	•
GAGAGAAGTGCCGCCATAACTGCAACCCAAGAGTTTGGCGATCCCTGGTATCTCAGTCAG	1
GAGAGAAGTGCTGCCATAACTGGAGCCCGAGAGTTTGGCAATCTCTGGTATCTCAGTCAG	3
GAGAGAGTGCTGCCATAACTGGAGCCCGAGAGTTTGGCAATCTCTGGTATCTCAGTCAG	4
GAGAGAAGTGCCACCATAACTGCAGCCTGAGAGTTTGGCGATCTCTGGTATCTCAGTCAG	5
GAAAAAAGTGCTGCCATAACAGCAGCCTGAGAGTTTGGCGAACTCTGGTATCTCAGTCAG	6
GACAGAAGTGTCGCCGTAACTGGAGCCCGAGAGTTTGGCAATCTCTGGTATCTCAGTCAG	7
	_
AATGACAGGATGACAACAGAGGAAAGATAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	1
AATGATAGGATGACAACGGAGGAAAGAGAACGATTCCCCACAGGGCAGCAGGCAG	3
AATGATAGGATGACAACGGAGGAAAGAGAACGATTCCCCACAGGGCAGCAGGCAG	4
AATGATAGGATGACAACAGAGGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	5
AATGATAGGATGACAACAGATGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	6
AATGATAGGATGACAACAGAGGAAAGAGAACGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	7
	1
GTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTTGCTAACT	1
AACT	2
GTAGCTCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTTACTAACT	3
GTAGCTCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTT	4
CTAGACCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCTGCAGACATTTGCTAACT	5
GTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACTTGGAGATTGGTGCCACAGACATTTGCTAACT	6
GTAGACCCTCACTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTTGCTAACT	7

# FIGURE 9.1

# 11/64

TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGATATGAATTATTCAATGATGTCCACT	1
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGACTATGAATTATTCAATGATGTCCACT	2
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGACTATGAATTATTCAATGATGTCCACT	3
TGTGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGTCTATGAATTACTCAATGATGTCCACA	5
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGCCCATGAATTATTCAATGATGTCCCCT	6
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGAAAGAAGCCTGTGAGTTATTCAATGATGTCCACT	7
ATAACACAGGGGAAAGGAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	1
ATAACACAGGGGAAAGGAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	2
ATAACACAGGGGAAAGGAAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	3
ATAACACAGGG-AAGGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	5
ATAACACAGGG-AAAGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAAGGATTGAG	6
ATAACACAGGG-AAAGGAAGAAATCCTACCGCCTTTCTGGAGTGACTAACGGAGGCATTGAG	7
GAAGCATACCAGGCAAGTGGACATTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAAGTTGGGAAAAGTA	1
GAAGCATACCAGGCAAGTGGACATTGGAGGCTCTGGAAAAGGGGAAAAGTTGGGCAAATTG	2
GAAGCATACCAGGCAAGTGGACATTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAAGTTGGGCAAATTG	3
GAAGCGTGCC232AGGCAAGTGGACTTTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAAGCTGGGCAAATTG	5
GAAGCATACC238AGGCAAATGGACTTTGGAGGCTCCAGAAAAGGGAAAAGCTGAGCAAATTG	6
GAAGCATACC233AGGCAAGCGGACTTTGGAGGCACTGGAAAAGGGGAAAAGCTAGGCAAATCA	7
TATGTCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGTGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTCC-AA	1
AATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCAGTCTACAAGGACGCTTTAGAAAAGATTGTCC-AA	2
AATGCCTAA	3
AATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAGATTGTCC-AA	5
AATGCCTAACAGGGCTTGCTTCTAGTGTGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTCC-AA	6
AATGCCTAATAGGGTTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAGATTGTCCAAA	7
-TAGAAATAAGCCACCACCTCGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACT	1
GTAGAAATAAGCCGCCCC-TCGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCTACT	2
GTAGAAGTAAGCCGCCCCTCGTCCATGCCCCTTATTTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACT	5
GTAGAAACAAGCTGCCCCTTGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACT	6
-TAGAAATAAGCCGCCCCTCGTCCATGCACCTCGTGTCAAGGGAATCACTGTAAGGCCCACT	7
GCCCAGGGGATGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGA	1
GCCCCAGGGGACGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCTGATGA	2
GCCCCAGGGGACAAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGA	5
GCCCCAGGAGATGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATAA	6
GCCCCAGGGGACGTAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGA	7

# FIGURE 9.2

## 12/64

# 13/64

GTCTACCTAGCCA-AGGCATATTCTTCTTATGTGGAACATCAACCTATATCTGCCTCCCCACTAACTGGA
GTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTGTCTGTGGTACCTCAGCCTATCGTTGTTTGAA-TGGCTCTT
CAGGCACC-TGAACCTTAGTCTTTCTAAGTCCCAAC-ATTAACATTGCCCCAGGAAATCAGACCC-TA
CAGAATCTATGTGC-TTCCTCTCATTCTTAGTGCCCCCTATGACCATCTACACTGAACAAGATTTATA
TTGGTACCTGTCAAAGCTAAAGTCCCGTCAGTGCAGAGCCATACAACTAATATCCCTAT-TTATAGGGTT
CAGTTATGTCATATCTAA-GCCCCGCAACAAAAGAGT-ACCCAT-TC-T-TCCTTTTGTTATAGGAGC
AGGAATGGCTAC-TGCTAC-AGGAACTGGAATAGCCGGTTTATCTACTTC-ATT-A-TCCTACTACCATA
AGGAGTG-CTAGGTGC-ACTAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAA-A
CACTCTCAAAGAATTTCTCAGACAGTTTGCAAGAAATAATGAAATCTATTCTTACTTTACAATCCCAA-1
CTATCTCAA-GAACTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGAC-TCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACT
TAGACTCTTTGGCAGCAAT-GACTCTCCAAAACCGCCGAGGCCCACACCTCCTCACTGCTGAGAAAGGAG
:: :::: : :::::::::::::::::::::::::::::
TA-ACTCCCTAGCAGCAGTAGTC-CTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGG
GACTCTGCACCTTCTTAGGGGAAGAGTGTTGTTTTTACACTAACCAGTCAGGGATAGT-AC-GAGAT-GC
GAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTTAATCAATC
CACCTGGCATTT-ACAGGAAAGGGCTTCTGATATCAGACAATGCCTTTCAAACTCTTATACCAACCT
TAAA-GAAATTCGAGATCGAATA-CAACGTAGAGCAGAGGA-GC-TTCGAAACACTGGACCCTGGGGCCT
CTGGAGTTGGGCAACATGGCTTCTTCCATTTCTAGGTCCCATGGCAGCCATCTTGCTGTTACTCACC
: :: ::: ::::::::::::::::::::::::::::::
CCTCAGCCAATGGATGCCCTGGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTC
TTTGGGCCCTGTATTTTTAAGCTTCTTGTCAAATTTGTTTCCTCTAGGATCGAAGCCATCAAGCTACAGA
::::: :::::::::::::::::::::::::::::::::
TTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAAGCTG-TAAA-F
TGGTCTTACAAATGGAACCCCAAATG-AGTTCAACTAACAACTTCTACCAAGGACCCCTGGAACGATCCA
:: :::::::::::::::::::::::::::::::::::
CT-ACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAG-ACTAAGATCTACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTG
CTGGCACT-TCC-AC-T-AGCC-T-AGAGATTCCCCTCTGGAAGACA-CTACAACTGCAGGGCCCC
:: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: ::
CTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCTGAGGAAATCT-CAGCTGCACAACCTCTTCTTTGCCCCTATCCAGCAGGAAGTAGCTAGAGCGGTCATCGGCCAAATTCCC-AACAGCAGTTGGGGT
: :: ::::::::::::::::::::::::::::::::::
TACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTCCCCAACAGCACTTAGGTT
TACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACGTCCCCAAAAAAAA
mmacmamama camacaca
TTCCTGTTGAGATGGGGG

# 14/64

ACCTTGCAAGATCAACTTA-ACTCCCTAGCAGCAGT-AGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGC	Γ
	:
${\tt ACTTTACAATCCCAAATAAGACTCTTTGGCAGCAGTGACTC-TCCAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCCAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCCAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCCCAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCCCCAAAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCCCCCCC$	Γ
${\tt AACCGCTGAAAGAGGGGGAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTTAATCAATC$	Ą
${\tt CACTGCTGAAAAAGGAGGACTCTGCACCTTCTTAGGGGAAGAGTGTTGTTTTTACACTAACCAGTCAGGGAGGG$	3
ATCGTCACTGAGAAAGTTAAAGAAATTCGAGATCGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAACA	C
:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::	:
ATAG-CA-TGAGAT-GCCACCCAGCGTTTACAG-GAAAAGGCTTCTGAAATCAGACGCCTTTC-AAATT	C
TGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCTGGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTAT	A
: :: :::: :: ::: ::::::::::::::::::::::	
TTATACCAACCTCTGGAGTTGGGCAACATGGCTTCTCCCCTTTCTAGGTCCCGTGGCAGCCAT	C
ATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAA	3
: :::::::::::::::::::::::::::::::::::::	:
TTGCTGTTACTCGCCTTTGGGCCCCGTATTTTTAACCTTCTTGTCAAATTTGTTTG	3
CTG-TAAA-ACT-ACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAG-ACTAAGATCTACCGCAGA	3
	:
CCATCAAGCTACAGATGGTCTTACAAATCGAACCCCAAATG-AGTTCAACTAACAACTTCTACCGAGGA	2
CCCTGGACCGGCCTGCTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAG-GCACCCCTCCTGA-GGAAAT	_
	:
CCCTGGACTGACCAGCTGGCACT-TCCCCTGGCC-T-AGAGAGTTCCCCTC-TGAAGGACA-	_
T-CAGCTGCACAACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTC	_
: :: ::::: : :: :: :: :: :: :: :: ::::::	-
TACAACTGCAAAGCCCCTTCTTCGCCCCTATCCAGCAGGAAGTAGCTAGAGCAGTCATCGGCCAAATTC	
CCAACAGCACTTAGGTTTTCCTGTTGAGATGGGGG	_
: :::::: :: :: :: ::::::::::::::::::::	
C-AACAGCAGTTGGGGTTCCTGTTGAT-TGAGGG	

agttgcaattccttgcctcaactctgagagaaaccccagccacatctccagcaaacaaga	2299
acttcaaaacacctgaactgcagcagccaggcgttcctccaggaccacctcccccaggat	2359
cttgcttcaagtgccggaaatctgaccattgggccaaggaatgcctgcagcccaggattc	2419
ctcctaagccacgtcccatttgtgcaggaccccactggaaatcggactgtccaactcacc	2479
cggcagccaatcccagagcccctggaactctggcccaaggctctctgactga	2539
cagatetteteggettageagetgaagaetgaeaetgeeegateaetteagaagteeeet	2599
ggaccatcacggatactgagcttcaggtaactctcacagtggaggctaagtccatcccct	2654
gtttaatcgatacaggggctacccactccacatcaccttcttttcaagggcctgtttccc	2714
tttcccccataactgttgtgggtattgacggccaagcttcaaaaccccttaaaactcccc	2774
cactetggtgecaacttggacaacattettttatgcactetttttcagttateetcacet	2834
gcccagttcccttattaggccgagacattttaaccaaattatctgcttccccgactattc	2894
ctgggctacagccacatctccttgccgcccttcttcccaacccaaagcctccttcatatc	2954
ttcctctcatatccccccaccttaacccacaagtatgggacacctctactccctcc	3011

# **FIGURE 13.1**

caaccgatcacacgcccattactatcccattaaaacctaatcacccttaccctgctcaat	3071
gccagtatcccataccacaacaggctttaaagggattgaagcctgttatcacttgcctgc	3131
tacagcacgggcttctaaaacctataaactctccatacaattcccccattttacctgtct	3191
aaaaaccagataagtcttacaggttagttcagaatctgcaccttatcaaccaaattgttt	3247
tgcctatccaccctgtagcacccaactcgtacactcttttgtcctcaatgccttccccca	3307
caactcactattccgttcttgatcttaaagatgcttttttcactattcccctgcacccct	3367
catcccagcctctctttgcttttacctggactgaccctgacacccatcagtcccagcagc	3427
ttacctgggctgtactgccgcaaggcttcagggacagccctcattacttcagccaagctc	3487
tttctcatgatttactttctttccacctctctgcttctcaccttattcaatattgatg	3547
accttctactttgtagcccctcctttaaatcttctcaacaagacaccctcctgctccttc	3607
aacatttgttctccaaaggatatcgggtatcccctccaaagctcaaatttcttctccat	3660
ctgttacatacctcggcataattcttcatgaaaacacatgtgctctccctgccaattgcg	3720
tetecaactgateteteaaateceaacetettetacaaaacaactacttteeeteet	3778
aggcatggttggatacttttgcctttggatacctggttttgccatcctaacaaaatcatt	3838

atataaactcacaaaaggaaacctagctgaccccatagattctaaatcctttccccactc	
ctctttccattccttgaagacagctttagagactgctcccacactagctctccctgtctc	3958
atcccaacccttttcattacacacagccgaagtgcagggctgtgcagtcggaattcttac	4018
acaaggaccgggaccatgccctgtagcctttttgtccaaacaacttgaccttactgtttt	4078
aggctcgccatcatgtctccatgcggtagcttccgctgccctaatacttttagaggccct	4138
caaaatcacaaactatgctcaactcactctctacagctctcacaacttccaaaatctatt	4198
ttctttctcacacctgacgcatatactttctgctccccggctccttcagctgtattcact	4258
ctttgttgagtctcccacaattaccattcttcctggcccagacttcaatctggcctccca	4316
cattattctggataccacacctgaccctgatgattgtatgtctctgatctacctgacatt	4376
caccccatttccccatatttccttcttttctgttcctcatgttgatcacatttggtttac	4436
tgacggcagttccaccaggcctgatcgccactcaccagcaaaggcaggc	93
gaactgattgccttaactcgggccttcactcttgcaaagggactacacgtcaatatttat	4553
actgactctaaatatgccttccatatcttgcaccaccatgctgttatatgggctgaaaga	4613
ggtttcctcactacgcaagggtcctccatcattaatgcctctttaataaaaactcttctc	4672

aaggetgetttaetteeaaaggaagetggagteacacactgeaagggeeaccaaaaggeg	4732
tcagatcccattactctaggaaatgcttatgctgataaggtagctaaagaagcacctagc	4792
gttccaacttctgtccctcatggccagtttttctccttcccatcagtcattcccacctac	4852
tcccccattgaaacttccgcctatcaatctcttctcacacaaggcaaatggttcttagac	4912
caaggaaaatatctccttccagcctcacaggcccattctattctgtcatcatttcataac	4972
ctcttccatgtaggttacaagccactagtccacctcttagaacctctcatttcctt-cca	5032
tcgtggaaacatatcctcaaggaaatcacttctcagtgttccatctgctattctactacc	5092
cctcagggattgttcaggcccctcccctccctacacatcaagctcggggatttgcccct	5152
gcccaggactggcaaattgactttactcacatgccctgagtcaggaaactaaaatacctc	5212
ttggtctgggtagacactgtcactggatgggtagaggcctttcccacagggtctgagaag	5272
gccactgcagtcatttcttcccttctgtcagacataattccttgggttggccttcccacc	5332
tctatacagtccaataacggagcagcctttattagtcaaatcacctgagcagtttttcag	5392
gctcttggtattcagtggaaccttcgtaccccttactgtcctcaatcttcaggaaaggta	5452
gaatggactaatggtcttttaaaaacacccccaccaaactcagcctccaacttaaaaag	5512

## 19/64

TGCCTTATTTCCGTAGGCTGGTCATATGGCGCTAGCACTCACATAAAGCTACCGAGGAG AGCGAATGAAACCAAAATCACTTTACCTTCACAGCACGAGGCCGTCGTCCCTCTCGATAT TTGGCCCGTGTGTCGCATACCGCCTCTGGACGTGGTGATCAAATAAACTCCCTAGCTCC CCGCCGCTCGACGCCATCTTGCCTACTTTGATCCTCGCAGGGAGGACAACATCCGCCCTA CTGAGCTCCCTTTTATCCAATAAGAGAGCGGGATGAGTTAAGGAGTGCCAGGATTGGCTG GAGAATCGACAGCGTCGGCCATCGTTTCCTGCGTGCGAAGATTTGATGAACGAGGTGCCG TACAGGCTTACGGCAGGATGCGCAGCGGGGAGAGGGGGCGGGGCCGCAGGGGGGCCC GATCGATCTCCGGCTCCGACGTCCTCGGCCTGCCGGGTCCCGGGTCCTTTGCGGCGC TAGGGTGGGCGAACCCAGAGCGACGCTCCGGGACGATGTGGGGCAGCGATCGCCTGGCGG GTGCTGGGGGGGGGGGGGGCAGTGACTGTGGCCTTCACCAACGCTCGCGACTGCTTCC TCCACCTGCCGCGCGTCTCGTGGCCCAGCTGCATCTGCTGCAGGTAACCTGCCGGCCCC GAGCCACCTGATCTTCAGCCTGGGGTCGGACGAGGCCGAAGCCTCTCAGGGACGCGGCGG GACACCGGCTGCCACCCGGGCGCCGCAGAGCGCGCAGAGATCAGGGTCCCTCGACGGCA GGGCCCTTCTGGGTAGTCTCTGGATCCCACAAGTCCAGTGCAGCCCTGGGCTCGTCTTAT CCCAGGTCTTTCACTTGGTGAAACTGAACCTAGAAACGTCCTAATATTCTACCACTGTT TTTTAAAAGGTGTTTTCCTTGCCAGCCATTTCCAGTTAACCTGCGCTGCTGCCGTCCGGG CCGCGAGAGCGGACCAGAGTTGTTGGCGGAGCCCCTGTCGGTTCCCGGGGACTAAGCA CCGCGTCCCATGAGCGGGAAAGGTTAATACAATGATGGTTCTGCCCTGCGTCGCTGACGC GGAACACAGCTGTAGTGTTTAGGAACACATAACGTAGTTAAGATCACTTGAAGCTCTGC GATCAGTCGCCCTTCTGGACGTTGTGGTTAGGATGTTTCACAGTTCTAACCACTGGTGGA GATACAGCGTCCATATTTTCATAATTAAAAATAGAGGCACATGGTCTCACGAGTTTGAGT GTACTTATGGGGGCAAAAGGACGGCGTATTTGAAATCCTCATAAATCCTGGATGCATGGT ACCCACCAGTGGCTAATCTATGCAATGAATAGAGTTTGCAATAATTTCAAGCATCCCTTC TTTCCACTTGAGTTACTTCCCCATACCTAGGGGAAGATATTTTTGGTCCACTGAAAACAT GAGTTCAGCAGAATCCTCCTATCATCGTCGTTATTATTTTTTACCACTAAGTAGACAATC TTTTGGTTTTTGATGGGCTTTATGGCTAGAGACAAATCAGTCACTGTCACCAAGTTCCAG **GTAGAAGTTGGTTCAGTGCTCTGTCAGCTTCGATGGGATTTTTCAACATGTTTTCAAATC** TGCACTTAATAGTAGGAATGCTTTCTTACAGTAACTCTAATTTGATCCTAAGATGTAGTT GTTACCTTACATTCATCACTGTTTAAGAATTTAGTGGTCTTGATCTTTGTTTTAAATTTT GAGCCTTCGGGAAGTACTTATAAGAATTAATTCATGCATATCTTTTTGAAATGTAAATGT CTTTAGCCCTGGAACAATTGCTGTTTCTGTTCAGCCCATATTAGCAGAATAGGTCAACT TTACTTTCTAATTATCAATGTAATAAGTTTATTACTTTATAGATTCCATAAATCTATACA TTTATTCCTCGATGAATTATATAAATTTATAGAATTTATGTTTTATAGAAAATTTGGAAA GCATGGAAAATTATTAACAAGAAAATAAGTTACCCATAATCCCAGAACTTAGAGGTGACT AATGTTGACAGTTTGGATCAAATCTTCCAGTTTTGTTTCTAATCTTTATTTTTAACATAA TGAGTGTTTTATTTTGTTAAAAGGTCATCATTTTAAGTTGTTAATTAGTATTCTAGCACA **AATTTGCCATAATTTATTTAATTGTTTACTATGATTGACCATTTAGATTGTACTTAATTT** TTAGGCATTAGAAGTGATAAACTATTTTTAATCAGACGTTGAAAATAACACATCTTTGT TTAGAAAACATCATTTTATTTCTGGTTGTCTAGGATAGATTCCCAGAATTCTTGGGTTAG **AGGCCATAGATAATTATGAAAGCAGAAAGATTCACAAGTTGGGAGTTAATACTTGAATTA** CTTTATTTGGGGTGAAGCATTGAGTGCATAATACAGATCATGCAGTAATGGGAAGAAGGG TTGGAACAATGGTTTTCTGGCCTATGTCAGACTTACCTTGAAGCTTTTAAGAATACAGAT GTTCTGATCAACCCTCAGACCTATTAAATCAGACCTAAAATCTTAGGGAATAGGCTTTAG GCATCTCTAATTTTAAAAAATTTATTCAGGCTACTTGGATGCACAAAAGAGTTGAGACCT ACTGTCCTAGAATCATAGAATTTTAATGACGATAGAGACCTTAAGCATCTAGGTCGTTTC TGTACTTTACATGTAAGGAAACTGGCATTCCTAGGCCAGTACCATTGCCATGCAGCTAA TTTGCCCTCTTGTCTATAGCTCACTCTGCATCACCCAACCTACCGTTCTCACTGTTTCTT CTATAACCAATCTCCTTCCCACTTCTGTTCTCTTACTCATGCCATTCTTCCCTCAGTCAT TTTTCTTCCTTCCATACAAATTCCATGTCTTTAAAAAGGAATAATCCTACCTCCTCCACA

## 20/64

TAGCTTTCCAATTCTCTGTTGCCCACATTTGTCTCCCTTTCAATACTTCTCTGTTGTGTT ATGTGACACATCACATTTGATATACTCTGTACTGTGTTTCAAGTATTGTATTCTCTTGTT TACTCAAGTCATTATTTCAGGACTGACTACCCAGTAGATGCTTTAAGTCAGGATTTCTCA ATTTTAAGATGTTTAACAGCACCCTTGGCCTCTATCCAGTAGACGCCTGTACTGCCTCCC CCTATCTGTGACAACCAAAAAGGTCTTCAGACATTGTCAGATGTCTACTGAAGGACAAAA TCACCTCTGGTTGAGAACCACCGCTTCAACTAAGTTATCTTCTCTGTACTCAGAACTTGA TGTGATTGCAGCAGGGGGAGAGGATTCATATACACAGTGAATGCAAACGAACCTAAATCA CCATTCGGATATGGCCACACAATTTTCATTTCCCTTGTGTTAGCAAGAGATACCCTAGGC TTTGGACCTGATTATTCCTAAGGCATTCTGATGTATGGTTTTACCTGCAGATTTCCTGGT  $\verb|CCTGGAAAAGACGCTCCTTTCTAGCTGTCTCTTTCTCTTTTACCTGAATAGCCAGGGC|\\$ TCTGTGGTTCAAGTGAAGTATTTTGACATAAAAATTAACTTAGAACATTGGTCTGCAGAG TTTGCTCAATATAACTGAGCACATATTGTGGCTTTATGGAGCTGGTTACTACTTTTTGAC CAAATAAATAATTAGAAGTATTTTCCTCCTCAATAAGGTTCATTTTTCCTTTTTTCAGT GAGCTGGTAGAGTTTCCTTTTTTGATATTTCAGGGCATCTTTCATATTTCCATCTCTTAA GTTTCTTCATATGAAGTAGAATTTATCTGGATTATGTATTGCTGACTCTGATGAAAACCC ATAGAAAGCATCTGGGGCTTGATCACCTTCATTCTTGTAATAGCTCACACGGTTACAGCT GATATGGTAACTTAAGACTTTTGATTCCAAATCTAGGCAAAATACACTCAGTTGAAAGAA TTTGTCAGCCAGAACAGTTGGACTGTTCTGTGAAAATTGTGAGAAAAATTACACAACTAA GTGATACATGATGATGGCTTTCTTAAATATAAAATTGTAATAACATGGTTAATTTCCAGT  ${\tt ACGTTATATTGTCCCAGAAGTGGCTCCAACATTGTTTGAAATTTGTCTCATTTAAAGAAA}$ CATAAGCTGGCTATGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGG CAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTAAAACCCCATCTC TACTAAAAATTAGCCGGGCATTTGGTGGGGGCCTGTAATCCCAGCTACTTGG GAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAATCTGGGAGGTTGCAGTTGCAGTGAGCCGAGATT AAAAGCAAGAAACATAAAGACTGGGCATGTTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGA GAGACTGAGGTGGGAAGATCACTTGAGCCCAGGAGGTTAAGGCTGCAGTGAGCCGTGATT GCATGTAAATGAATGAATTTGATATTTAATATTTTAAATTATGAAAACTGTTCTGTAGAG ATGTAGATCTTGCCATGTTGCCCAGGCTGGCTTTGAACTTCTGGGCTCAAACAATCCTCC TGTCTCAGTCTCCCAAAGTATAAAGATTACACATGTGAGCCACTGCACCTGGCCTAATAT TTTTAACTTAATGAATTTATTTTGATATAAATAAATTAATAACACTGAAGCTTCCTGATA TAATAAGTCTTTTTGTGTGTGTGACGGGTTCTCACTCTGTTGCCCAGACTGGAGTGTAAT GGCACTATCATGGCTCACTGTAGCCTCAACCTCCCTGACTCAAGTGATCCTCCCACCTCG GCTTCCTGAGTAGATGGGACCACAGGCGTATGCCACCACACCTGGCTGATTTTTAAAATT TATTATTGATACATATTAATAAAATTATTTTTATTTTAAAAATGATATATGTGGCTGGGC ATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCGACAGTTTGGGAGGCCGAGGTGGGAGGATCACTTGA GACCAGGAGCTTAAGACCAGCCTAAGCAACATAGTGAGATCCCATCTCTATAGAAAAAAA AAATGGCTAGGTGTGTGTGTATGCCTATATTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGTGAG AGGATTGCTAGAGCCCAGGAGTTTCAAGTTACAGTGACCTATGATTGTGCCAGTGCACTC GATGCAATATAAGTAGTGGAAAAGGATATTAAATTGTGCCTATATGAACACAACTATATG AAAACTTGCACATAGAGAAAAGGATTAACAAGAAATAGACCAAATTGTTCACATGGTTG CGAGGTCTCTATAATGAGTTTGTAATTGTTTAATCATAGAAAACCCTTTTTTTGGTCCTTG GCCACAAACTTACATGTTTTAATGTAATTGCTTTTTTTAATGAGAATAAATGTTATATTTT GCTTTTTTAAAACCTATATTCCCATAGTTATATGAGCCCTTACAATTATTAAGAGGCTGC ATAATAACGTTTCTGGAAGGGTACAGAAGAAACAGCAGTAATTACCTCTGAGAACAGA GACATGGCTTCACATTTTACCCTTTTGTACGTTTTGTGCTTTTTGCCACATGCATTTATTA AATTCTAAAATTATATTGCTACATTTTTAAAGATGATATGTGTTTCTACTTATTAACGTA

TATGTTAAAATAGTAAATTTATATCTTATTTAATAATTTCCCTATTGATAGACATTTAAG ACAGTCTCAAGTGTTCACTATCATAGAAAATACTGCACAGATAGCTTTTGCTATAGTTTC TTTTTTTTTTGAATCGTTAATTGGGAATAAATGCTCAAATAGTTATATGTGGCTCAACTG CTATTTAAGTTTATTGACTGACTGCCGTTTTTGAATTCTGAAGGGGTTGATTAAATTT **ATAATGCTGCCATAAGAATATAAGGGTATTGGCTTCATTAGCATCCACCAGCATTGGGTG** TTGGAAATGATTATAGATTTTTAAATGCTACAACAAATGTAGATAACAGAGAACTATCTA TAGAACTCTTTTTGGACATGTGAATTGTAATAATAGTTTATTTTCATGTGAATCCAGAAA AATGTATACGAAAACCTTTTTTCCTCTCATTTCTTATATGAATAG<u>AATCAAGCTATAGAA</u> <u>GGGGGACAG</u>GTAAGCACATGTGATGGCAATAACTTTCTTCTAATATCACATAATATAGCA GTATGCTATTATGTAACTAGTCTAGGATATTGAAGCTGACTATACTCTGTTTTTAGGTCA TTATCTTGTAGTTTACCATACTCCCTACTTGCTTCTTATTCTACTATTTAACTCATTTTC CACATCCCCTAATTTTGGTTTCATGAAATTATTTTTCCTTCTGAATTACTAGGTTCTACT TACTATTATTAAACTTTATTTCTGACATATTTTATAACCTTCCATGGTCTCACTTGATTA AAAATAAAAAATTCAGCTGGGTGCGGTGGCTCACACCTATAATCCCAGCACTTTGGGAGG CCAAGGTGGGCGGATAATTTGAGGTCAGGAGTTGGAGACCAGCCTGCCCAACGTGGTGAAACCCCCCTCTCTACTAAAAATTCAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCAGGTGCCTGTAAT CCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCTGGGAGGTTGGAGGTTGCA GTGAGCTGAGATTGCACTGCACTTCAGCTGGGTGACAAGAGCGAAACAATGTCTTGA AAAAAATAAAAATAAAAATTCTACAACACAGGGTTATTATTTTTCCATTTTTGTTTT CCCTTATGAGTTTAATATGTTTAGATTATAAACCTGAAAGCTTGAATACCTATGTCTATC TTTTGTTTTCTTATGTTTATCAAGTTATTCCTTTAAACATTTTCTAAACTGTAAGAATAA TGTGAGGCTGGGCTCAATGGCTTATGCCTGTAATCCCAGTGCTTTGGGAGGCCAAGGTGG GAGGACCACTTGAGGCCACGAGTTCAAGATTAGCCTGGCTAGGCAACATAGCAAGACCCT **ATCTCTATAAAAAATTAAAAAAATTAGCTGGGCATGGTAGCAAATGCTTGTAGTCCCAG** CTACTCAGCAGACTGAGGTAGGAGGAATGCTTGAGACCAGGAATTTGAGTGACCTATGAT TATGCACTCCAGCCGGGCAATAGCAAGACCCTATCTCTTAAAAGAAGAAGATGTAGTAA TAATACATATTCATTATAACTATTTTACCATTGAAAGTAAAAAATGAGTTTTTACCTTTT CCCAGTCCCATCCTCAGAATGGGGATCTCAGTAGACCTTTAGGATTGGAAGAATGAGATC ATTCATATTTCTGCAATTATTACCCCACAAAATATTTCAGATACCTTTCCATGTATTAC TCCTCTGTTGCAGCCCTGCCAGTAAGACACTATCTCCTGAAGAATCACTGATAGGAACAG AAAGTGGACTGGCTAGGCCAGGAGTCCTTAGCTTCTTAGGGGGGCAGGAGCTGCTTTGTGC TTTCTCAGAATCAGATATATGTGGACTGAAACATTTAAAAACAGAATAGCCAAGGGTG CTATACGTTTAAAACTTATATAGATGGGGCTACATTGCTCTATTACTAATTTCCCATG ACAATACACGAGAGTGCCATGTCTTTTTAACTTGTTTTGAGCACAGACTAATCTTGTTTA TGCATGTTTTTTGATGAGAATAGGCTACTCATGAGAAATCTGTAAACCTAACACTAGTCC CTTGCATACTCTAAATTGTTGCTAGAATCTTAAAATTTTAGCACCAGACGGACCTTAGAA ATCATTAACTTTGGTGCTTTGTTCTACAATACAAGGAGATGGAATATTTTACCCAGGATT GCTTAGCAGGTTACAGTTCTGCCCTCTGAGTACCCAGCACTTCCCTGTGGGCAACATCAA CTTCCTGATTTTCAAGTCTTAATTAGTACTCTGAAGAATCCTACTTGTTTTTAACTCCCA TTTGCTTTGAAGTGACTTTACCTGATTTTTTTAGATCCCTTATTGCAGCAATGCCACTAA CTTTTCAGTAAGGGAGATATTGAAGAGAAATCTACTGAGGAGTCTGGGGGTGAGGCACTC AGGGAAATCCTGCTCCAGTCCACAAAAGCAGAGAGAGGGATGGTTACCTAGAGTATTT **AACATGCAGAGGCTTTGGATTTTACTCCTTTAATCCTTGGAAATGCCTATGGAAGGGGAA** AGGAAGTAAGATGGTGACTCCAGCTTATAGACATACTAGTGTTACATATATTTAAACTAT AATAGGAGGGTATTATTAGTTTTACTTAACTTTCAACTGTGAAGGATTATACTTCTCAAT ATTTGTCTCCAGTGTCTATTTCAGTGTATTTTTCACTTTTCTTGAAGCAGCATGTCTGTT GCAAAACTTCTAGAAATAATGAGAATATTTATATATTAGATCAAGCCATAACTTGATGAT ATAGTCATTTCTTCTTATATTTTTTACTTACATTTTTACATTTTAATGATTACTTTCATT TTTGAAAAACATGTCATGCTGAGATGTATTTTTCTTCATTCTGTAATTAGTTATGAAACA

CAGGAGGCTGAGGCAGGATTGCTTGAGCCCAGGGTTTCCAGGCTGCAGTGAACTATG ATTGTACCACTCTACTCCAGAATGGGTGACAGAGCCAGGCCCCATCTCTCAAAACAGAAA ACCTAAAATGGTAAGAAGATAACTTCTTATTTTCTAATATGACACAGAAAAGTTTTTT TAAAGTAGTTTTAAATTTTTAATTTTTCTAGGTATTTCTCAAGCCATGTTCCCATGTGG TATCTTGTCAACAAGTTGAGGTGGAACCCCTCTCAGCAGATGATTGGGAGATACTGGTAA AGAAAACCAAATAAGAACTATCTCATTTAAGGTTAAATTACTTCACAATATCAATGTCTT GGGCCAGGCACAGTAGCTCATGCCTATAGTCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGTGG ATTGCTTGAGTCCAGGAGTTCAAGACCAGGCTGGGCAACATGGTGAAACCCCGTATCTAC TAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCATGGTAGTGCCATTAGTCCCAGTCACTTGGGA GGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAGCCCGTAAAGTCAAGGCTGCAGTGAGTCAGGATCTT ATTGATAGAGATCTAATGTACAACCTGACAACTATAGGTAATAAAATTGTATTGGGGATT CATGTTAAATGAGTAGATTTTAACTACTCTTACCACAAAAACACAAAAGTGGGTAACTGT ATTGAGATTTTTTTAACTAGATATGGAGTGGACAAAATGTAAAGTGAATTGATCTTTTC GTCTGTTGGTTCTAGGAGCTGCATGCTGTTTCCCTTGAACAACATCTTCTAGATCAAATT <u>CGAATAGTTTTTCCAAAAGCCATTTTTCCTGTTTTGGGTTGATCAACAAACGTACATATTT</u> ATCCAAATTGGTAGGTGCTATTGTAATATTTGCTGTCATATTCTACACTATAGCATTGAG TCCAAAGTAGAATGAATGTGCACTAATGAGCTTTATTTTCTACACAG<u>TTGCACTAATAC</u> CAGCTGCCTCTTATGGAAGGCTGGAAACTGACACCAAACTCCTTATTCAGCCAAAGACAC GCCGAGCCAAAGAGAATACATTTTCAAAAGCTGATGCTGAATATAAAAAACTTCATAGTT ATGGAAGACCAGAAAGGAATGATGAAAGAACTTCAAACCAAGCAACTTCAGTCAAATA <u>CTGTGGGAATCACTGAATCTAATGAAAACGAGTCAGAGATTCCAGTTGACTCATCATCAG</u> TAGCAAGTTTATGGACTATGATAGGAAGCATTTTTTCCTTTCAATCTGAGAAGAACAAG AGACATCTTGGGGTTTAACTGAAATCAATGCATTCAAAAAATATGCAGTCAAAAGGTTGTTC CAACCTCTGTTTTTCATAAACACTGTGCCATTCATGTATTTCCATGGGACCAGGAATATT TTGATGTAGAGCCCAGCTTTACTGTGACATATGGAAAGCTAGTTAAGCTACTTTCTCCAA AGCAACAGCAAAGTAAAACAAAACAAAATGTGTTATCACCTGAAAAAGAGAAGCAGATGT CAGAGCCACTAGATCAAAAAAAATTAGGTCAGATCATAATGAAGAAGATGAGAAGGCCT GTGTGCTACAAGTAGTCTGGAATGGACTTGAAGAATTGAACAATGCCATCAAATATACCA **AAAATGTAGAAGTTCTCCATCTTGGGAAA**GTCTGGGTTAGTATAAATTTTATAACTTGGG AGAAATTTTATGTGGCTTAAACATCCCCAAATTATGAATTAGAATAGTATTTCATATATA AATTGAAAATCAATTAAAAAGAAACACAGTGCCTAAAGGCACTTGGGGGGACACATTTACG CTTTGCAGTAAAGTCCTTGTTTGGATAAAGATTGTATGTTTTCTGGCCAAGTAAGCTTGA ATAGGTACAAGCTTAGATAGGTTCAGGCCAGAGAGGTCAAAATTACTTGCCTGAGATTGC ATAGCTAGTGTTACAACTAGGATTCAAACCCAGGCAGATTGACTTGGGGGTTCATCAGGA TGGAGTGCCCTACAAAGCCTCCCATCTTTAATGCTTGCAGATTTGTTCCCCAGTTACCGA AAGCAACTTGTTAATATTAGGGAAAAGGGCCAGTGTAGGGAGAGATCCATGGCATGAGGT AACCTTCCTGCTGCATGTGGTGGCACCTGGATTGGAATGCATCCAGGAGCTGCTTACCCT GCCGGTGTCTGCTCTTTAATTTGTGTATAACGGAGAGGAAGTAGACAGGGCAACTAGTGC TCCAGCCCTCATCCTGGCCACAAATATTAATGCTACCTTTATATGACATAAGTCACTAG TCCATTTATTGGAACCTAAATTTGAACCACTGTAAAGTAAGACTTCATAGTGATAAAGAG AGGAACTTGTTAGGAAAGAGAATAAAATAGAAAGAGAAGGTTGTCTCCTTTTGTAGATTT TTTTTTTTTCTCCAACAGTTTTACCTGTGACCTTTATACAAATAACTGACAAAGCATTAA CTTCTTGCCCAAGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCA

CGTTCAAGTGGTTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCATGCACCAC TGGTCTGGAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGAT TACAGGCATGAGCCACTGCTCCTGGCCGGCCTACATCATTTTCTAAAGCTCCAGACCATT TTAGAAGCTTGCTTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACCACCTCCACTACAA CCTCCACCTCCCAGGTTCAAATGATTCTCCTGCCTCAGCCTTCAGAGTAGCTGGGACTAC AAGTGTGCGCCACCACTCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGGGACGAGGTTTCACCA AGGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGTGCCTGGCCTCAGATCATTATTTTCTGTTA GCTTTAAACTGTCCGTTCAGGAGATCCCACTGCATCCTCAAATTCAAAATATCTAACACT GAGCTTATGATTTAGCTGGTTCTGTCATTAGATGGGAATATCCTTTTATTTCCTTGAAAT TATATGGTGAGAACAGGGAGAAGTGCTGATGGTAAAGTCCTGTGATTAAGATAGCAATAA GGACTCCGCCCTTCCCACTCCACTGAAGGTTGAAGAGCCATGGACAATGAGAAGTCACAG TAGGTGAAATCAGGTACTAAAATGGACTTGGCTTGAGAGATCAAAATTGATCACTTGGTG ATACAACTAACAAATTCATGTTAACTTGAACCTTTATTACCCTGTGAAGCATGGTGATTA AAAAAAACAACAAACAAACAGGAAACTTGATTGTTAAATTCTCTTTAAGTCAGAATATG TACCTTAGAGTTTTTATTTATGCTTTTGTCTACCATTAATATGTCTGCACCTGCTCTTTA CTGTCGCCCAGGCCGAGTGTGGTGGCGATCTCCACTCAATGCAAGCTCTGCCTCCCAGG TTCAAGCGATTCTCTTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTAGGATACAGGCTCCCACCACCAC GCCTGGCTAATTTTTGTAGTTTTAGTAGAGACGAGGTTTCACCATATTGGCCACGCTGGT CTCAAACTCCTGACCTTGTGATCCGCCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGG CGTGAGCCACTGCGCCCGGCTGAGGTAAAATTTAAAGTGTACAATTCAGTCATTTTTAGT ATATTTATACTAGTTGTACAGCCATCACCACAATCTAAGTTTAGAACATTTTCATTAGGG TCAGACAATCAGGCAGATTGTCTGTGATTAGTTTTGGCCATTCCAGCTTCTTCATTGGTT GTTAACTTTCACAAATAAAGGCTGCTCAAAGATTAGAAATAACATTTAATTTGAATGTAA CTAATTCTGAAGATTATGTAAAGAAAAGGAAAGAAATGTAGGGAGAGGATTGAAATGTTC ATGGTATAACAATATCTGAACATCCATCTGGTCACACCGTTGGTATTTGAATGTTTTGTC  $\tt CTCCTCAAATTCATATGTCGAAATCCCAACTCCCAAGGTGATCGTATTAGGAGGTGTGGT$  $\tt CTTTGGGAAGTGATTAGGTCATGAAGGTGAAGCCTTCATGAATGGGATTCGTGCTCTTAT$ AAAAGAGAACTGTGAGAAATAAGTTTCTGTCGTTTGTTAGCCACCCAGTTTAGGATATTT TGATATAGCAGCCTGCATGGACTGAGACAACTATGAGTTATTATGATAGCTTCTGTTATT TCACCTAAATTCATAGAAGCTAATATATCAATATTTATGCTATGAAATATTTCTTAACCA **AGCTTTGAATATTTATATTTTTGTTTATTTTTAAATTTCAG<u>ATTCCAGATGACCTGAG</u>** GAAGAGACTAAATATAGAAATGCATGCCGTAGTCAGGATAACTCCAGTGGAAGTTACCCC TAAAATTCCAAGATCTCTAAAGTTACAACCTAGAGAGATTTAGTGAGTTCAAATATATA TGTTACATCAAAATTCTTTTACACGTTTTGTAAGATTTCTAGTTGCTTTAGCTAAGTAAT TAATATTGTACAACCATCACCACTATCTATATCCAGAACTTTTCCATCACCCCAAAGAGA AACTTGGTACCCATTAAACAATAATTCCCCGTCCACTCCTTTCCCCAGTCCCTGGTAATC TCTAATGTATATTGTGTCTCTATGAATTTACTTATTCTAGATATTTCATATATAAGTAGA AGTATGCATTTGTCTTATGTATCTGACTTATTTCATTTAACATAATGTTTTCAAGGCTCA TCTGTGTGTATGTATCAGAATGTTATTCCTTTTCATGGCTGAATACTATTCCATTGACT GCATATACCACATTTGTTTATCCATTCATCTGTTGATGGACACTTGGGTTGTTTCCACAT

### 24/64

TTTTGGCTGCTGTGAATAATGCTACAGTGAACATTGGTGTACAAGTATCTGTTTGAGTTC CTCTTTCAGCTCCTTTGGGATATACCTAGGAATTATGTTTAACTTTTTGAGAAGCTGAG AAATCTTTAATAAATGATAACACAAATACTTATATTTGCCAATGCAAATATGAATATTTT TGGCTTTTAAGAGATTGATCATTTTGCCACGTGGTTGTAATTAAAAAAATTGTCCCATG TTGTTTCAGTATTAATATTGTAGCCTAAAAGAGTGCTAGACTGTTTTACTTTTACTCAG TTAATTCTTTGGATACTGGTAGAGTCAGGAAATGAGATATTGAACTTAAAGATCTTTGCA GGTGGGGTCCAGTGGCTCACACCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAAGCTGAGGTGGGAGGA TTGCTTGAGGCCAAGAGTTTGAGAATAGCCTGGGCAACATAGCAAGACCCCATCTCTACA AAAAAATTAAAAAAAAATTAAGCCAGGCGTGGTAGCTCACGCCTGTTATCCCAACACTT CGGGAGGCTGAGATGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTGGAGACCAGCCTGGCCAACA TGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACCAAAATTATCGGGGCGTGGTGCTAATCCTGT AATCTCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAACCACTTGAACTGAGGAGGTGGAAGTT GCAGTGAGCCTAGATCTCACCACTGCACTCCAGCCTGGGTAACAGAGCGAGACTCTATTT CAAAAAAGTAAAAATAAAAATTAGACACATGTGGTGGCACATGCCTGTAGTCCTAGCTA CTCAGGAGGCTGACTGAAGTGGGAGGATCTCTTGAGCCCAGGAGTTCCACACTGCAGTGA AGATTATTAGGCCAGACGTGGTGGCTCATGCCAGTAATCCCAGCACTTTGGAAGGCCAAG GCAGGCGGATCACCTGAGGCCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCC ATGTCTACCAAAAATACAAAAATTAGCTGCAATGTCTATAATCCCAGCTACTTGGGAGCC ACTGCACTCCAGCCTGGGCGATACAGCGAGATTCTGTCTCAAAGAAAAAGGAATTTGTTT TCCTGTCTTTATCGTAGAGGGAGGAAAGGGAGAATGGGTTGGAATGGTTATTGAGTGAG CCACATTATGGTAGATGTATCACTGGGCATAGAGAAAAGGAGCATTTAAAACTTTTCCGC CTAACAGATGTTTCTTCAGGCTACACTGCACTCATTGTGCTAACTGTAATGTCAAATCCC TTATTAGGAAGATCAGATGTTAAAATAAGGGTGTTAAAGTTAAGTTCAGATATGAGGATA ATTCATTACTATTCCTTTTTCTGGCAG<u>CCTAAAGACATAAGTGAAGAAGACATAAAAACT</u> <u>GTATTTTATTCATGGCTACAGCAGTCTACTACCACCATGCTTCCTTTGGTAATATCAGAG</u> <u>GAAGAATTTATTAAGCTGGAAACTAAAGATG</u>GTGAGTACATTTGTTATTTTGACTTTTTT TTCTATTTAAATAGTTGTACATTTTTAATTGTTCTTGCAACCTGTCATACCTGTGAACAG TATGTGAATAGTGAAATATAATTATGATAATTAAACAGTAGTTTTTATGTATTGAAAAAAT ATCTTTGGCCGGGTGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCA GGCGGATCACTTGAGGCCAGGAGTTCGAGAGCAGCCTGCCAACATGGCGCAACCCTATCT ATACAAAAAATACAAAAATTAGCCTGACATAGTGGTGTATGCCTGTAGTCCCAGCTACT TGGGAGGCTGAGGCAGAAGGATCACTTGAGCCCAGGAGGTCTGTGTTCCTGCCACTGCAC AAATAAATTTGACATTTAAAATCTTAAATTATTTCATCTCTGTTTCAGTACTAACTCTGC ATTTATTACTTTCTTTTTAATAGGACTGAAGGAATTTTCTCTGAGTATAGTTCATTCTTG <u>GGAAAAAGAAAAGATAAAAATATTTTTTTTTTGTGAGTCCCAATTTGCTGCAGAAGACTAC</u> AATACAAGTAATAGCATGTTATTGAATATTTAATAAAATACTATTTGTTACATATGATTG ATAATAAAGTATGAAGTTCCTTGTAACACCTTGCATTGTGAAGTGTATTAAAAACCTGCT AAGAGTAAGGAATAACTTGATTTAAAATATTTTATTCTGTAATCTCTTTAAATTATCTGT ACAAATTATTGACTTAACCTAAATTTAAAAATGAATGCCTTAGCACAATTAAGTTCCAAG AATAGAGTTGATCATGTTAACTGGTAAATGGATCATGATTTAAAATTCTTCTAGGATTGA AACAAATGAAAACGTAGTTTTAAGGGTTTGATTTTTAAATTCCTATTTTTACATGCAAT TTTACTGCACAACCCATCTTATTTTGACAGTTCTTAAATTCGCAACTCTTCAGAAATATT TTTAAAAGACGGTGTCTCACTTTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCATGGCT CACTGCAGCCTCGACCTCCCAGGCTCAGGTGATTCTCCCACCTCAGCCTCCCAAGTAGCT GGGACCACAGGCGAATGCCATGATGCCTGGCTAATTTTTGTATGTTTTGTAGAGATAGGG TTTCACCATGTTGCCCAGAATTGTCTTGAACTCCTGGGTTCAAGCAGTTGTTCTGCCTTG CCCACCCAAAGTTGTGGGATTACAAGTGTGAGCCACTGCGCCCAGCTATTCTAGAAGTAT

## 25/64

TTTAAGAGTCATCTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGA GTGCAGTGGCACACTCTCGGCTCACTCCACCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCC TGCCTCAGCTTCCCTAGTAGCTAGGATTACAGGCGCATGCCACCATGCCCTGCTATTTTT TGTAGTTTTAGTAGAGACGAGATTTCACCATGTTGGCCAGGCTGCTCTTGAACTCCTGAC CTCAAGTGATCTGCCCTCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTCTAAGTGTAAACCACCA CATAAAATTGAAGATACTCTAGTCATTTAGAATTTCATTGTTTTGGAACTAGACATTGTT TCTTTATTTTGAAATGTTATTGAAGGAATACCATTTGGAGAAGATACAAATGTAAGAAT TGTGAAAAGGATAATTGTGACACAAATCAAAATTATAGATAAAAATATACCTGTAAAATG TATTAAGGCAATAACATTCTTCTGCTTGTTGACCATAAATATTTATATTCCCTGGATGG TGGTATAACAGAATCAGCAATTTAGTTTTCTGGGACCCGAGAAAAACATGCAAAAGACAT ACTTTGAAATGTAAAACTGATTTTTCCTTGCAACTGTAGGTCCTTCTAGATCCTATGGTA AAAGAAGAAACAGTGAGGAAATTGACTTTATTCTTCCTTTTTTAAAGCTGAGCTCTTTG **GGGTAAGAAGTTATGGCCAAACTAGCATGTTAGACATGTTTTTAACACTATATCTGGCAG** AGTTTTCAATGTAAATATTAAAGTAGATGTTAATGTCAATAAGTGATCTTAATAATGCAT CAGTAGATATTTTTCAAGGATTGTCTCTATCTTCACGCCTAGCTTATAATTTGCCTTGT CCTTGTCTTCGATAACAAGAAGTCTGAAGCTTATTAGAAATTTTACTTTGAGAATTG ATCGATGAGAAGCAACTAGATATCACGTGGATCATATATGCTTGAATAAAACAATA ATTCTTAGAACAATAAATACATTTTAAAAGTTAAAGCCAAAAACATTAGTTGAATGTTT AAAAATATTTCAAATTAAGTTATTCCTTCACTGTCTTGTATTACTGTAATAATTTGGATT ATTTGTGTTTTTCTCAACTTTTAAAACAAATATTTAAAAAATTTCCTCTTTTGATTAAGTA GGGCTAGATAAAATATATAAAAAATATTTTTTAAACTCCTCTTAATTTCCATATTTCTTATA TAATATGAGAATCTCTTATAAACACTACCTCTTAGAAGTCTCCACAGAAGCTTTGGTAGA TGTAGTAGGGATTTGATTTCTTAGAATGGTATAATCTGTAAATGTTTTAGTAAAAGG ATTAAACGATAAAGTCAAAATGTTTATAGCACAGTGTTTATTAATATAAAATAAAATCTC TTTTTTTTTTTTGAGATGGACTCTCACTTTGTCACTCAGGCTGGAGTGCAGTGTTGCAA TCTCAGCTCATTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCAATCCTTCCGCATCAGCCTCCT AAGTAGCTGGGATTACAAGCATGCACCACCACACCTGCCTAATTTTTTGTATTTTTAGTA CCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGTGCCCAGCATAAAGTAAAATCTCTTCA GACTCTCATGTGATCATGTAAAGTGGCAGGCAGTCACAGTCAAGAAGTAGTTTAAAGTTC ATGTTTGTAAAATATAATCTACAGATTGATACTGGATTTCATAGGTAATGTTTAAGAGAA AATAAGTTTTTAGTTATCCTCAGTACTTCAAAAGCACCCATTTATGATTATGTTGATTAC TAAACTAAATCATTTGGGGGCTAGAGGTGTTTTTTTATGTGTTAAGATTCCTTAAGGAGT TCTATTAGGGCAAAACTTTTAGTAACTGCATATTTTAAAAGTAATAAAACTAATTTTAAA AGCTTGGAGGCTGGCGCGGTGGCTCACACCTGTAATTCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGG CGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTTGAGACGAGCCTGAGCAACATGGTGAAACCTTG TCTCTACTAAAAATACAGAAATTAGCCAGGTGTGGTGGTGGGCACCTGTAATCCCAGCTA CTCGGGAGGCTAAGGCAGAGAATTGCTCGAACTTGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCG AAAAAAAAAGCTTGAAGTCAGATTCGACATTAATCAGTATACTTTCTCTCAAGTAGGGG ACAATTTCTAAGATTTTAGTCTTTTAAAATTTATTAACTAGTCTGAGCATGGTGGCTTGT GTCTATAATCCCAGCACTTTGTGGGGCCGAGGCAGATGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTG CCCAATCAGCTGGGTGTGTTACACTCCTGAAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGC AGGAGGATCACCTTTGCCAGGGCGTTTGAGGCTGCAGGGAGCTGGGTTCACACCACTGCG TAAATTAACTACACTGGGAAGGCAAAATTCAGCATTTTTTTATAGCTAAATTTTAT CCTGCTTCAGTCTTTATCATGTAACTATGTATATTTTTTACAGAGGAGTGAATTCCTTA <u>GGCGTATCCTCCTTGGAGCACATCACTCACAGCCTCCTGGGACGCCCTTTGTCTCGGCAG</u>

### 26/64

CTGATGTCTCTTGTTGCAGGACTTAGGAATGGAGCTCTTTTACTCACAGGAGGAAAGGTA AGTGGTTAAGGTGTGTTCATTTTTCTGTAACATTTAATAACTTTTCATTTATCTTTT GGGTTTTGACCATCTATTATATAGGGTGGGTTTTGACCATCTATTATATAGGGTTTATAC GACATATGGAAAGCATTCATTTATTCACTAATATTTCTGTGTGTCTGCTTTTAGGTGTTG GGGGAGTGATGACGAATAAGACTGATGTTCTCCATGCCCTTTTTCTGTGTCAGTTGATAC TGTTGAACCAGCCTTGCATACCTGTGATAAATACCACGTAGTTGTGGTGTATCATTCTTT CTACATTGCTGAGTTTTATCTGCTAATGTTCTGTTGAGCTTTTGTCCATTTAAGTTTGAA AGAGGTTGTATAAAATTGAGGCTGAATCTTGGTGGTTGCCACAATGACAGGAACTATTTC TGTGACTGAATATTTGGGAATTCCTATAAAGCAATTATTTTCTAGGGAAGTGGAAAATC AACTTTAGCCAAAGCAATCTGTAAAGAAGCATTTGACAAACTGGATGCCCATGTGGAGAG <u>AGTTGACTGTAAAGCTTTACGAG</u>GTATGAGTATGGTAACACTCTATATAAATCCCTTTTT TAGTCTTTAACTTTTCTGTTTATCATTTAGTCATTAAAATTTCTTTTGGCTTTCTAATGTT AACTTTTGTAGACTACATTTCTGGAAGTGCTCACTGACACCACTCTGAAAAATTAGTAC TTAGAATATACTCTAATTGGTATAAATGATCTCTGAATTGCTATGGAAAACTGGGAGAAT GGTTGCTTCAGGGGAGAAAGTAGGAGGCTGTGGACAGCAATGAGGAGAATTACAGTTC ACCATATAACACTTTTGTACTTTTAAAGTCCTTAACATTTACATTATTATCTATTCAATT AAAAAATATTGGGAAGATTTTACTTTGAACAGTTAATTTTTCCCCCATGGGTACCGCTGT CATATAGTTCCAACTAATCATGAACTTGTGTATTTCCTGTTCTTTGTAAATTTAAACTTT GTAACTCACCAGGAAGTTTGAAGCCAAATTTGTGTTTCAAATATAGCAACTCCAGGATCT CTAGGCAGATGCATTTGCATTTGATTTTAAATGAATCTTGATCCCTTACTCTCACTTATG TTTTCCCACATCCTACTTTTTTTATTTTGTTGTAAGCCATCTAAAATTCTCAATGGGATG AAACTGGGTATAAATGAATACATGCATACAGGAATTATAGTAGCATATTCCTTTTCTTTT TTCTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTCTGTAGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGG TGCGATCTCGGCTCACTATAGCCTCCACCTCCCAGGTTCAAGCAATTCTCGTGCCTCAAC CTCCCGAGTAATTGGGACTACAGGTGCATGCCACCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTT TAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGATCTCAAACTCCTGACCTCAAAGT GATCTGCCTGCCTTGGTTTCCCAAAGTGCTGGGATTACTAGCATAAGCCACTGCACCTGG  $\verb|CCTCCTTTCTGAGTTTTATAAAATTTGATACTTTACTGCACGCTTTGAGACTGTATTAA|$ TTGAACCATGTTGATGAACAAGTTTTTGTGATGGGTATATTAATAAAATATAGATCAAAT TTTTATAGTTAAATCAATATCGAGCTTTTCTAGTGCTTTCAAAAGGACAACCTGAATTTT  $\tt CCCAGCACTGAAATGATACTGAAACCATTTCATATCTTCTGTATTAAG\underline{GAAAAAGGCTTG}$ **AAAACATACAAAAAACCCTAGAGGTGGCTTTCTCAGAGGCAGTGTGGATGCAGCCATCTG** <u>ACAGTCCTGATGCGGTGCAGAGCCAGCGGCTTGCTCATG</u>GTAAATGCATCCACCACTGGC TTAAGGTCTTGTTCTTTTGTCAGTCAGCATTTTTAGTCTTAACAATAAATCTACTCTCTT CAGAGAATAATATGTGTTATGTTAAGTGTTGTGTTTGAGGCCCCTGATGGCATTCTAC AGTTGTCCTATAGACTGTAATAGCAAAATTGGTAGAGTAAAAACAGTGTGAAAAATTCTGC ATTTACTCTTTTGTTCATTTGACAAATATTTGTCAAATGCTTGTGCACAGTCTGTATTCT CAAATTCTAGGAGAAAAAGAAGGGTGAACAGTATTAGCGCAGAACGATACTAATAATGAT GGCTACTGTGTATGAGTAGCCAGCCCTTTCTTGGCTTTCTTGGATTGCTTTGTATTCTAC ATGAAGATATTCCCTGGGCTTTACAGGTCAATAAATGGAAATTCAGAGAGATTAATTTGA CCAGGGTGACCAACAAGGAGATGACAGCATACACTATGCGAGAAGTATACACAGAGTAGT GTAGGAGCATATAACCTAAACTGGGGGTGAGGTGGGATAAGGAGTTATCAGGGAAGGCTT TTTGGAGGAGTTGACAACTGAGCCGAGTTTTGATGGAAGAGTAGAAATTAGCATGAACCA ATTTCATGCTAATAAAGAAGCAAAGGAAGCGTGGTCTACAGGCAAAAGCACAGAGGTACA GGAAGTAATGATATGTTGGGGAATACCCTGTTGACTGGAGCTTAGAGTGCAAGGAGAGGA

### 27/64

GCTGAAATAGATATAAAATGCAACTAAGAGTGGCTTGGATTATTATTACCTAGTGTGTTA ATCTCAAATTTTGAAATCTATAGCATCTATAGGACTGGTGTTACTAATCTTACACTCGAT  $\tt CTGTTACTGTTCTTATACTAGATCTATTAGTCCAGTGTTTAAGGGAGTGGTGCAGATTTC$ TAGGTCAGGACAGGACTCAGATGTACATTATTAATGCCTATTTCAGTTCTGACCTTCTCA TATGAAACCTTATAAGACCTGGGGTAGGAAGAGATTGTTCTGGAAGTCATAGGAATATGA ACTGTATTTTGTTTAACAAACAATACAGTATGGAAATTTATCACCCTTCCAGAATATTTA TTTCAGAGACAAATTTTTATCATTCGTTCATTTATTTCATAAGATCCACGAGTAGGGAAC CTCACTAGACATTGCTCTGAGTATATGGTCTGAGTTTGCAGTACCTCTTGTGTCTCCATT AGATTTATTAGGTCCTCAATAGATAAATCAGGGAATAACTAGATGGATTCATTTTTTAAA GACATGAAAGAGCGATACCATACATACTGCACCTTAAAGGTCAACCTTAGAGTATCATTA TTTTTAATGAATGTATAATTTTTAAATTTCATGTTTACTTTTCCTAAGCTTTTGCACTAT  ${\tt ATTGCTTAATTCCAG} \underline{{\tt CTTTGAATGATATGATAAAAGAGTTTATCTCCATGGGAAGTTTGG}$ TTGCACTGATTGCCACAAGTCAGCTCTCAGCAATCTCTACATCCTTTACTTGTTTCTGCTC <u>AAGGAGTTCACATATTTCAGTGCGTC</u>CAACACATTCAGCCTCCTAATCAGGTAATACACT ACTTGTAAGGATTATTGAATTATGTCCCTTTTATAGAAATTATTTTCAATTTTATTAGT AATTCGTGGCTTTAAATTTATGCTTCTCTTAATGATTTTAAGGATATGTAAGTCAACATT TGGTGCATATTGTGCTAGAGGCATAAATTATAATTTATAGCCACCTGAAATGTTAGTATG ATAATGGCACTTAGTCCCCTTTGGGAACTCATGAGGGTTTTAGTGGTAGTGAGCTGAAAG AAATATGTTCCAGGACTGGCAAACATATTCTAAATTCTTTAAAATTTTCACCTAGCATCT ACCCTAAATATTCAGACCCTGTGCTAGTTAACTGCTATTGAAGAACAAAGGTATTATATC TATTATTAAGGATAATAGAATGGTATTTGAGATATTGGTCATTGAATATGAATATGTTTT GAGAAATAAGTTTTATAGGAACCAAAAAAAAATTCTTAAAGGAACCATATATTACTAAAA ATGCTTCTTATTGGAGAAAGAAATGACAATCATTTATTAATGTGATTTTTTCACAACTTT ATTAAGATATAATTTAAGTACAACAAACTCACATAAAGTGTACAATTTGATCAGTTTTAA AGAAGTCTCCTAGCCCTTTTACTACCCATTCCTCCCCTGCTCCATCCCCAGACAACTACC AATTTGCTTTCTGTCACTATAGATTTGTCAACCTGATTTTCTCCAAATATACATTCAAAA TGTGAAATTCTGTGTAATGTAATAAAAAATTAAATTGGACTGTGATATAAACAAGTTCACC <u>GATCTTGACCTGCAGCATGTAGCTAAAGAAACTGGCGGGTTTGTGGCTAGAGATTTTACA</u> GTACTTGTGGATCGAGCCATACATTCTCGACTCTCTCGTCAGAGTATATCCACCAGAGAA TTGTAGTAAGACAAGAATTAAATATTCCATTGTAGTATTTGAATAAGCAGTTATTTGA **GTAGAAAATTAGTGTTTCCAGCTAAGATGATGGCATATTTTGAAAATTCATATAGTGAAT** ATAACTAGTAAAAGAAGTTTTGTTTATTTTTAAACAG<u>AATTAGTTTTAACAACATTGGAC</u> TTCCAAAAGGCTCTCCGCGGATTTCTTCCTGCGTCTTTGCGAAGTGTCAACCTGCATAAA <u>CCTAGAGACCTGGGTTGGGACAAGATTGGTGGGTTACATGAAGTTAGGCAGATACTCATG</u> **GATACTATCCAGTTACCTGCCAAG**GTATGTTTAAAAAAAGAAAAAGTGAATACTTACTCC CAGAAGAACCACTGTATTATTGGCTTTGGCTTTATGTGTCAGCTTGCCCAATCTCCGTGT GAGTCAACAAGTGTTTACTGAGTTACCAAATAAATGTCTTAACACTATTTTAGGTACTTT AACAAATTTTAATTTAATTAATTTATTTATTAGAATTGAGACCTCACTCTGTCATCT AGGCTGGAGTACACTCACAGCTCACTGCAACCTCAAACTCCTGGGCTCAAGCAATCCTCC TGCCTCAGCCTCCCAGTAGCTAGAACTACAGGCATGAACCACCATGCCCGGCCAACTCT TGATGCAGTCTTTGATGATAAGAAACTTATAATGGAAAGCTGAGGTGATAGTTACAGTAA ATACATTTTGATGTATAATTCTGTTTGCTTTAATCATTCAAATTGTAGTAAAGCAAGATG AACTGTCTGCGGATTTGAGCAGAAATGGATAGGAATAAACTAGGAGGTAGAAGAGTTA TCAAGGTTCACAGGACTGATGGGTGAAGCTAGATTTCCAGACCCGGGATGTCAGTCCTTG AAAAGCAGACTTGGCAGGCATAGACGAGGCAGATAGCAGGATAAAGGAGACAAATGTAGA

TTGTTCTTCAGAAGATCAGATGGTAGAGTCTAGGAGGTAGTGTGTTTTAATCAGAGATCT GGGTTAAGGAGCCTGCTGCATGGCAACTCCTGGGAACAGTGGCCACTGGGGCCTGGGACA TGTTGATTGCAGCCCAGGACTGTTAAAACCAGTGTGAGAGAACATGGGTATGGAAGTACT AGCTAGCAGGATCATGACCCCGATGCTGGGATGGGGCATCAAGCATTAGTACATGGAGAT TCAGTACATCCAGATGCAGTACATGGAGACTATATGCGTAACTGCTGACTTTGGGCTTCT TTCAGATTGGAGCAGAGGTAGAGGTGAGTGGGAATATTCTCAATAGAGGGAACTAAATAG GCATACCTAATAAAGGAGACCAGGATATTGCAGACAGTAGCCTCATGTTTGGCTCACCTG TTCAAAAAGTTCTCTTGTTCTTGAGCAGTGGTGCCTTAAAAGGTAACTTGAGAAGCAGTC AAATGTACACAGCTCTCATAACTTGCCCCATGAAGCATATCCATGAAAGGCACTATACTT GTTAAAAGATTGGTTTGTACTTTTTAAATGTAGTACTTTTAATAAAACAGGAAAAATAGA AGTTCTGATGCAGTTATATGCATTTTATATAGAATGTGTTCTTAATTGGAAAAAATTTGT CGTAGTTCCTTTGAGTTCATTTACAGTTTTTAGTAGGAATTGTATTTTCTACTGTTGTAC TTTGTTTCTCAGTATCCAGAATTATTTGCAAACTTGCCCATACGACAAGAACAGGAATA CTGTTGTATGGTCCGCCTGGAACAGGAAAACCTTACTAGCTGGGGTAATTGCACGAGAG GGTAAAATTAACATAAATGCAGTTAGCCATTTCAAAGTGTAAATTCACTGGCATTTAGTG CATTCACAATGCTATGCAACCACCACCTCTCTCTAATTTCAAAACTTTTTCATTCCACTC  $\tt CTCCTCTTGCTTATCCCCTGGCAACCATTCATCTGCTTTTTGTCTCTATGGATTTGCCTT$ TTCTGTATATTCATATAAAACAAATCATGCAATATGTGACCTTTTTTGTCTGGCTTCTT TCACTTATGTAATGTTTTCATGGTTCATCCAGGTAGTAGCATGTATCAGTACTTCATTCC TTTGCATGACTGAATAATGTTACCATACTTTGTTTATCCACTTATCAGTGGTGAACATTT GAATTGTTTCTACCTTTTGACTATTATGAATAATGTTGCTGTAAATATTCATGCACAAAT TTCTCCACGGATATGTTTTCATTTCTCTTGGGTATAAACTGAGGAGTAGAATTCTTGGGT CTTAGGGTAATTCTCTAACTTTTCAAAGAACCACCAAACTGTCTTTCACACCAACTGCAC CATTCCCACTAGCAGTGTGGGGGGTTCCTGATTCTCCACATCTTTACCAACACCATTATG TTTCTCAATTGTGGGCTAGTCTCACATTTGGAAAGCTAGTGGGAGCAGCGATCCATCTAT TGCTTAAGGCAATCTTCATGCATTGTGAACAGAATTATACATAAATGCTCAGATAAAAGG GCAAACCATTCTTAAAGGGAGTAGACAACTAGAGGCAGGAGACCATACTGAGGCAGGAAG CTGGGGTTTTTATGGTTCTGTTACTTTTGACTATATCTCACCATTGCTTTTTGTCAAAGTG AGACTAGGTCTAAGTTTTTTTCAGGTATAAGGTGAGTGTGGTAATTAAGGGGCATGCTAG CAGTATCTTAGCTGTGTAATTTCAGACATCAGCAATATTAGTTTAACAAAGGGCAATTAG ATTCCAAGACAAAGGAATCGTGTATTATTCTAGCCTTATTCAAACTTGATTTATAAATCA  $\tt CTCTATTGGCCAGGCTGGAGTGTAGTGATGCAATCTTGGCTTACTGCAACCTCTGCCTCC$ TGGGTTCAAGCTATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCTAATTTT TGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGAC CTCGAGTGATCTGCCCGCCTTGGCCTCCCAAAGTTCTGGGATTACAGACGTGAGCTACCG TGCCCAGCTCAGTTTAGTAATGTATAACTGGGTTTTTACCCAGTTGTAAATTACTCTTTTG TCGTGTTTTTTGAGAACTGGCAATGACGGAGAAACTAAAAGTGCCAGGCTGTTGCCTTG TTGTGTTACCAGGCTAGAGTGGAGTGGCATGATCTCGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCT GGGTTCAAGTGATTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCTGCCACC GCACCCGGTGAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGATTTTACCATGTTGGCCAGGCTG GCCTCGACCTCCTGACCTCATGATCCACCAGCTTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACA GGCGAGAACCACCGTGCCCGGTCTTGCCTTAGTTATTTCTTGTTCCCTCCTCTAGTCCTA TAGTTCTCTGACTGTATTGAGGAAATGTAATTAAATATTATTATGTTAATAGATATTTAT

### 29/64

GTGGTTGAATATTAGAAATTCCTTATTTTGGTCACATATCCTGATCAGTAGTTGGTCTTC TGGAGATAGTGATTTTCACTAGAGATGACTTTAGGACCTATTCAGGTTTTTTTAAGAT CTTTTCCCACATGTTCTAAAAATGATATATTCTTTAACTCCTATGAAAATACATTGTTTC AGTAATTGAAGATGCTGATTAAAGTCATATCTCTACACATTTTTTAAAATTTGAGATAGA TGGGACTTTGTCCCTTCTTACACCATTCACTTATTCACTTGGAAAAACTATTATCCAATA CTTATGTGGCAGACACTGTTTCTGGCACAAGGGATTCAGCAGTGAACAAAACTGCCTTTT TGGAGTTTACATTCTACTAGTGGAAAGCGACAACAGCAGATAGACACATTCAGTATATA ATTCACTGTCAGATGGTGGTGGTAAGTCCTATGTAGGAAGAAAGCAGGGTAAGGAGGCT TGGAGTAACTGGAGTGAGTCATAGATGGACTTGTCAGGAAAGGGTTTCTGAAGAGGGTGGT ATTTGGGCAGAGATCTAAATAAAATGAAGCAACAAGCCATGAGAATATCCGGGGGAAAAT **AATTTTAAAAATGTATAAAAGACATCCATTTAATCATATTAAAGATTTCCATGATTCATT** TAGACTTAGTCAGAAACCAAATTTATATTTTCTTTTTAAATAATTTTTATCTCAACTCTTA TTTTACCCAATAGGGGCCAGAGTTACTCAGCAAATACATTGGAGCAAGTGAACAAGCTGT TCGGGATATTTTTATTAGGTTGGTAGCCTATGAATGTTTTTAAAGTAACTGACTCTGTTA TTATTTATCAATCAGTGCTTTTTTTGGTCTTGTTTTTTGAAGAACTGATATTTGAAACCT GTGGTTTATGTGAATTATTAATAAGCTAGAGGACGTGGATTCTCTATTTCATCAAATAAT ACAAAACATTTTAGATATTAAATTTTGGAAATTATTTGGTTTTGTTTTACAATAGAAATA CTCCTCAAAGTGGAATCGAAGTGGTTATTCAAAGAAATCTCAGAGTAGATTCTTATATGA AGCAAATAATTGCCCCTAATTTATCTCTAAATTTTGTAAGTTCTAAATTCTTTTTCCCC CAGTTTCTAATTTATCTCTTATAAGTCAAGAGTCCATCTGGCCAATTTAATTTCAGTGAG TGTAACTATTTTGCATATTAAAAAACTGTATATGAATACAGAAGATGGTATTTAAGGA TGAAAATAATTATTCAAATGTGATAGCATTATGGGGAGTTTTAAAATAAAAGTTACTGTT TTATTCTTCCAAAAATTTTATTATAAAGTATACAGTTAAGAGAATATACATAAAATACAT **ATGCAGCTTAAGGAAGAATAATAAAATGAATACTTCATGTATTCACCACCGAGTTTACCA** GGAAAAAGCATAAACAAAATAAACCTCTTCCACGTAATTCCTGGGTTAAAGAGAAGTTAT AGTGGAAAATATTTGGGAGCAAACGATAATGAAAATACTATCCATTAAAATTGTTAGATG AGAAGTTAACCACTTATGTATCTATCTCATGAAATTAGGAAAATTATAGATATAAACTAA **AAAATATGTTAAAAGGGAAATAATAAAGATAAGAATGAAGTTTAATGAAACACAAAACAG AGAAGCTCACAAAGCCAAGATTTATTTTTTGAACACCGAGTACAATTGACAAATCTCTAA** CAAGTTTGATTAAGAAAAAAGAAAGCATGAATAAACAATTTTAGGGATAAAAAGGGAAAC ATCGCTAAAGATATCCCAGAAATGTAAAAGATAATAAGGGAATATTATGAAAATATTCAT GCCAATACATTTGAAAACTTAGGTGACATAGACAAAAACAAAATTGACCAAAATTGAGCA AAAAAGAAACAAAATCTGAGTAGTCCTGTAACTTAGTAAAAATTGAGTTAGAAAAGTTAA AGAAGTCTTTACACAAATCAAACATCAGACTCAGTTTTCTAGGAGAGTTTTGCCAAACAT TCAAGTAGCAGATAATTCTGGTCTATTTTTGGCCCCAGAAGATATATTTTACTTGCCATG CATTTAATGAGATAGCTGTTGATTTTTTCAATCACCGTGACAGGTGTTTTATATTAGGT **GTTATTCGCCAGACATCTAGTCCACCTGTTGCCAGATATGGAATTAATATTCACTTATTT** TGAATTAAAATTTGTTAATAAATTAATAAAACAAAGTCAAAGTTCAAATTATTAAAAAAG TAAAAGAAATAAAATATTTTATAGAGAGCCCTTACAAAACAGTACCAACATAATGAGC GCCAATAAGTATATTAATATAAAAATGGTTACTTGTAATAGGAATCAAAAGTGTTTGA CTTATTGACTAAGAGTCAGTTTTTGTTTTGATCCCTGTTAGTCTATCCAGAAGGCATGGG TCTTAATAAACACCTTGACCTCAACAGTTTACTGAATACAAGGGTAATTTCATATGCCTT TTATATGTATTTATATGTAATTACATACAACTTGCCTTCTTTAAGGGTTTGTTGTAAAAA GAAATCACTTTGCCAACTATGAAGCCTGATTCAAATATGAAATGTTGTTTTTTCCCA GAGCACAGGCTGCAAAGCCCTGCATTCTTTTTTTTTTTGAATTTGAATCCATTGCTCCTC

## 30/64

**GGCGGGTCATGATAATACAGGAGTTACAGACCGAGTAGTTAACCAGTTGCTGACTCAGT** TGGATGGAGTAGAAGGCTTACAGGGTAATAATTATAAATACAGAAATAGAATGTTATAAC AAAATGTCATCATCATCAGATTTTGGTAAAAAATGTTCTTTTTTCCTCTAG<u>GTGTT</u> ATGTATTGGCTGCTACTAGTCGCCCTGACTTGATTGACCCTGCCCTGCTTAGGCCTGGTC <u>GACTAGATAAATGTGTATACTGTCCTCCTGATCAG</u>GTGACAATTTCATATTTAGAGT CCAAAACCCAACAAATGCTACACTCTTTCCTTGTGAGCTTTACTTCTGCCAGGTAATGGC AATTGTCCTTAGAAGACCAGCTTTCTTAGGGAAAAGCTTTAGCCACTGTTTGCTCAAAGC ATAAAAAGATTCTGAATTAGATGCAAAGCCTTTTTTTGGCCCAGTGCAAGTCTGAAAACT TTGTAATCCTTCTGTGTTGGCTGATTGGGGAAAAAAAAATGCAAGAAACCTAATGTATTA ACTCTGATACAGAATCAAGCATGTGAATCGTAAGCATGTAAGCAGGTTTCATAGAGATAA TTTTCAACTCTTGTCCTGTGTTGTTCCAACTCTTATTCTCCAATTTAGAAGCAAA CAAATAAATGAATGAAAGAACAGATAGACAAATGAATAGTCAAAGGTATAAAGTATCTGT ATATATGTTACATGTAGCTATTATTTAAATTATTTAGATTTTCCTTTTGAAATACCTTCT TGGCACACTTGCCTAAATCTAGAAAATAAGCACTGTGTGAATAAGAAATTATTTACACTG AATATTTTGTAGGTTTTTGGGTTTTTTCAGACAAGGTCTCACTTTGTCACCCAGG CTGGAGTACACTGGATCACAACTCACTGCAGCCTCTATGGCCCAGGCTCAAGCAAT CTCCCCACCTCAGCCTCCGAGTAGCTGGGACCACAGGCACACGCTACCATGCCCAGATA ATTTTATTATTATTTTTGTATAGAGATGGGGTCTCCCTGTGTTGCCCAGGCTTTCTTGA ACTCCAGGGCTCAAGTGATCCTCCCACCTCAACCTCCCAAAGTGTTGGGATTACAGGCGT TTCTGTTGGGGAAAAATTCCAAGGAAGATAAATAGTAGGCTGTTGGTACATTTCTCAAC TTACTTATAAAGCTTTTTAGATATATAAGGTTAATTTATGAAGAAAATCATAAGATACAC GGTGTCACGTCTTGAAATTTTAAATGTCCTCAGTGACTCTCTACCTCTGGCAGATGATGT TGACCTTCAGCATGTAGCATCAGTAACTGACTCCTTTACTGGAGCTGATCTGAAAGCTTT <u>ACTTTACAATGCCCAATTGGAGGCCTTACATGGAATGCTGCTCTCGAGTGGACTCCAGGC</u> **AAGTTATATGAGGAAGTTGTTATGACATTTTATGAGTGATAAAAGAAGTACAATGTCAAA** ATTTCCACCTTAAAAAATGCTATTTTTTAAACAACTTTGGTAAAACTGTATAGAAACATA AATTTACCTTTAGTTGAATGTTCCATAGTTGGAATATGGGTTTTGCAGAGAATTTATAAT TATGAAGTTTGATGTCTGTTTCTTTAACATTACCTTAATATTTGGCAAAAACATGTTGGTG TAGAGTTTTTTGTTTGTTTGTTTTAACTTTTAAAAAAATAATCAGTTAAAGTTGTTGTT TTGAAGCTCACATTGTTCCAATCTGGCCAATAGGAGCCCCTTTTGTATGGCTCCTGTATC TTTATGACATGTCCTCATCATTCTTGAATCACTTCCTCACTTCCAGATACAGTAAGTTAT TCTTGGCCAGGTGCAGTGGTTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGCAGGCCAAGGCAGG AGGATCATTTGGGCCTAGTTTGAGACCAAATCATGGTTGCACAAACTGTACCCACTATGG ACAACAGAGTGGGATCTTGTCTCTGTGAAAAATTTAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCAC ATACCTGTAGTCCTAGCTTCTTGGGAGAGGCTGTGGCAGGAGGATCGCTTGAGTAAATCC AGGATGCAGTGAGCCATGCTTGTGCCACTCCAGCATGGATGACAGAATGAGACCC TGCCCCAAAAAAGAAAATATTCTTGGTTTATCTTGTACTTTCTGTATCCCAGCCCTAG CATCAGCCTTTTCTCTAAAGACAGTATTATGATTTTAATATTTACAGTAGATATTTGAAC ACCACATTTGTTTGGAATGTCTACAGAACCTACAGTTTCTAAATCAGAAACTCCCTAGGT TTTTGCTATTTTGGCAAGCCATTGAAGTTCTTCCCTCTCCCTTTACTACCAGAAAGGTGT GTATTTGTAGAGCTCTCTATAATGAGAAAGCACTCTATAACATGGTTGATTCATCATTTT GGAGTAGAAAGTATGAATGGAAAGTCAGAGACATAAAAATAAAGCCCAGAGGTCTGAGT CTTAGCTTCATTACAGACTTTCTTGGGGGGATGGTTGGTAAATTATCTACACATTCTATCT TGTCTTTATAATTTTAATAGTTAAATTTTTTACCATGTGCCTCAAAACCGTTAGAGAATTA GTTATTATTTATTTCTGAGACTAAAATTGTTTACATCTTTAAACTGGTTGTCCTTTTGTG TTAACCATAGCAGTGGCTCTGACGATTCAGCTGGAGATGGAGAATGTGGCTTAGATCAGT CCCTTGTTTCTTTAGAGATGTCCGAGATCCTTCCAGATGAATCAAAATTCAATATGTACC

## 31/64

**GGCTCTACTTTGGAAGCTCTTATGAATCAGAACTTGGAAATGGAACCTCTTCTGATTTGG** TATCTTGTGCAGTCATCATTATACAGTTCTGAAATATAAAGCTATATGTTGGTGTAAAGT AAAATAGTCTTGTTTCTTGCTTACACTAATTGGTAATTTGCATTCCTTGTTAAGATTTTC AAGACAGGGCTGGGAGCAAGGAACCAAAGTAGCGCGTGGTTGTGATTACCTTTGGTTTCT TTGAGGTTTCTCTTACCTAGTGGCTTTAAAACATCTTTAGGAGCAGTTCCATTTTATAGT AAACTTAAATTCTGTTATCATGAACAGTTGAGGATAATGAATAATTTGATACAATAATGT AAGAAATTCCTGAAAACAAGTGTTATCTGTGATACTTTTGCTGCATAGTAAGCACAATG AAGTGTACTGATAATGTTTCAACAGGAAAGTGTTTTGATTAAATGTGGGCAGTATCACTG TTCTACTAGCATTCAACATCTCTTCTAAAAATTAATAGTGGTTCACTGTAATTTTATTGG TACATGTAACATCTGTACATGTTTTGGTTATCTATATGTTTCCTGGTTTTTTTGTACATT CAGACTAGAGTGCAGTGGCACAATTATGGCTCACTGCAGCCTTGACCTCCTGGGCTTAGG TGATTCTTCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCACATGCCACCATGCCCA GCTAATTTTTGTATGTTTTGTAGAGACGAGGTTTCACCATATTGCCCAGGCTGGTCTCAA ACTCCTGGGCTCAAGCTATCTGCGTGCCTTGACCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGTGT GAGCCACTATGCCTAGCCTAACTCAGACTTTAAAAATATAAAAGCAATTCATTTTTATTC  $\verb|CCAAGAACAGTAAGGTGGTGTTTAATTTTAGTCTTTAATTCTGTTTTTAATTTATTCTA|\\$ TTTAGAAATGTCCCAGAAACTTAGTATAACTTTACTTTCTGAAAATGAAGAAACCTGTCC TTGGGCATTAGTGTTTGGATTTAAGCAACAAAGTTAAAAAAACCTACCCTGTGTTATGG CAATTTCACTTGATGGTGGTTCTATAACACAGGTATCAGTGAACCTTTATAAAAGATGA ACAACTTTTCAGCTTGCTTAATTTCAGTTAATTAACATGTATACTTATCTATGTTAATGT TTTATTGCTTAAAATGTTTAATTTTTATATTTTGGTAAACAGATAGTTTTTTCTCCCCCC TCTTCCTTCCATCTTTCATTACTACAATTTACCATGCAGAGCTCACAATGTCTCTCTGCA CCAAGCTCCATGACTCAGGATTTGCCTGGAGTTCCTGGGAAAGACCAGTTGTTTTCACAG CCTCCAGTGTTAAGGACAGCTTCACAAGAGGGTTGCCAAGAACTTACACAAGAACAAGA GATCAACTGAGGCAGATATCAGTATTATCAAAGGCAGATACCGGAGCCAAAGTGGAGTA TGGCTTTTTCCCCCTCATTATAATTGTTAAAAACTTCTTAAAAATTGTTTCACCCTTTTTGA TATATATTCTTTGACTTATAAACGAGCTATATTTATAAACAAGGGACCAGAACACATTA ACTCAGTCATGGTTATGTGCTTCCTTGCTTTCAATGTTTCATTATCTTATAAGGAAGAGA ACGTATGGTCTCTTGAAAAAACTGACAATAAGAAGTAACAACTGGACTACCACATTTTTT  $\underline{CACTTGGTCACACAAGACCATCCATTAGTGAAGATGACTGGAAGAATTTTGCTGAGCT}_{GT}$ AAGTAACAGATTCTGTTTTGGAAGTACAGCTACTATTACAAGTGACATAGTATTACACTT **AAACCTTTAAAGTTCGTGTTTTAAAATAAAATATTTTGAATATTTAAAAGCTAATTCAAA** AAATATGTGTCGTAGCTATGCATTAAAAAACCCCAAAATGTCAGAAGTACAGAAGTCAAA ATTGAGTTTCATTAACCAGTTCATTTGATTATATTTGAATTATTCATAATGGACTCATT TAATTTTAGTAACTTTGGGCTGGGTGCTGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCTCTTTGGG AGGCCAAGGCAGGTGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGGCAAGCCTAACCAACACGGG GAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCATGTGCCTGTAG TCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGACAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGC AGTGAGCCGAGATTGCACCACTGCACTCCATCCAGCCTGGGCCACAGAGCGAGACTGTGT CTCAAAAAAAAAAAAAATTTAGTAACTTCGAAGAAATAAGAAGGAAAATTAAAAGT TGAAAGTGATTCTAATGTATAGTTTATAAAATTTTGTTATAAAAATACCTGTTTTGCCTT CAAAATAATTTATTAATATTTTATTGACCTCAAGAACATTTAAATACATTCAGATTTA TTCATTTGTGGACCACATTTGTTATACATTGGATTTAAAGGATCCTTGCAATTGAGTTTA TGGCCACCTATGCATCTGAGACCCATGGACTGGGAACCATTCTAGGTCAATGATTCAGTG TGATTCAATTTAAGAGATGTTTATTCCTGGTCTTTAGAAGCTGCTACCTTTTGTTATCTA AAAGAAGAATCAGAAAACAGAGGTAAGGAAAAATAAGGAAACAAATTTCTGTTAAGCCCA CCACCTCCCAAAGCATATTTGTTTATATGCTTATATATGTTTTCCTATTATGGTAAGAAC TTACATTTTAAATGTTAACTACTTTATTGTTTTTAAATGTCATTTTATAGTGTAGCTATG

### 32/64

CCACAATATCCAATTTTTAGACATTTAAATTGCTCCCAGGCAATGTGGTAATGAACATTC TTGCAGCTGAATATGCACATATCTAATTGTTTCACTAGGATAGAGGTGGAATTGTATA ACTGCACCATCACTAACATTGTGTGTTGCAGTATTTTTCTAAACTTGGCCCTTTTGATTT TAGAAAAATGATATCAATAATTTACATTTCTTTGATTAAAGTGTAGAAGTTATAATTTTT CATATTATTCATTGTCATTTGTATTTTATCTTTTCTAACTTGTCTCTTCATCCCCTTTGC TCCGTTTTCTATTGGAGTGCAACTTTATTTGTAAGAATTCTTTTTAATTTCTGTGACTGG AATTTTTTTTTTTGTGTTTTTTCCCGTTCATTTCTTAAAATATAATTGTGTTTGCCA ACAATCCATTATCTTTTGTTATGGTAGTATTTATACATATTAAATTATCTCTTTC TTTTTCAGATATGAAAGCTTTCAAAATCCAAAGAGGAGAAAAAATCAAAGTGGAACAAT <u>GTTTCGACCTGGACAGAAAGTAACTTTAGCATAAAATATACTTCTTTTTGATTTGGTTCT</u> <u>GTTAAGTTTTTTGATGGCTTTTCCATATGTTGTAACAGGAAAAAATGGTGTCTATGAAT</u> TTCTTCTTAATTTAACAAATTTGGTTAATTTATAAAATCACAGATTGGTAAATGCTATAA TTATGTAATGATCAGGATTGAGATTAATACTGTAGTATAAATTGGGACATTATAACAGAT TCCATATTTTATTTCCTAAAATCTAAATTCAGTCTTTAATGAAATAATATTAGCCAAATG GTGGAACTAATTTATTTCTTTTGAGGAAAAGATAATAAAGAATGTAATTAAATTTAAATT TCTTGGAATTCCCAGTTGTATATTCATCACCTTTGTAGCATTTGACAAATTTTATGCTTA GCAGCTTCTTCACTGTTTTGAAATAAATATCCTATTACCTACTGATACAATTATCTGTT CTTTGTATATCAAAAAATGTGAAATTTACACATAATTCAAATACATTTAATTATCCGCTC AACCAGAAATGAAATCACATCCCTCTACTATACTACATCCAGCTCCAAGCCCAAGATATT TAAATGACATCCATTCCTCCTAGTTCCAGTTATGATTTTATCTTGATATTCTCATA TATGAACTAAATTATAAAGTTAGCCACCATCAATACAATCTGCGTATCTAATATCTTAAC ATGCCTCTAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGTAGGAGGATCACTTGCTCCCAGGAGG TTCAAGGTTCTAAACCAGCAAAGCTCAGAATCCCAGGGGATAGAAACAAAGACTTAGTGG ATCACTAGTATTAAACTGAGACACGTCACCCTGCATTGCACTTTGTTTCTCAGTTCTTTG ATGAAATCACTGAGCTGACATACCTGCCCTCTTTTCACCATAAAGTGAGTTTCATGATCA GAAGCAATGTCTATGGGATAGCCTAACAACAATGTAAAAACCATTTAGTAAGTTCATGA AGGGTGGTGGTAAAAATTTGGAGAACATACAAAACAAATACAATTCCAAGGTGTGTC CCCTCCAGGAAGGACAAATTGCTGCCTGCTCTGTGATAGAAGAGGATCAGATGTAATCAA GCTGACAAGTAGGCTGTCAATATAGCTGGGTTGTCATGTCAGCTGTGGTGAGGGGGAAGT CCACATTGTGGAGGCCACATCCCTGCACTCTTGGCCAATTTGACCATGAATCTTAAGCAC TGGGGTGGCTGGAAAAGACAGCCGATTGACATCCATACAGAGGTCATCTTGACCACTTGA TTAGTATAAGCACTGAAGGCTTTTAACTGAGCATTCACATAGGACACAAATATTCTGATT CTTTGGGCCCATTCCAAGAACTCTGGGCATACTTTTCCTCCAGACCTCATACCCAGTTGT GTTCTTTCCAAATTTCTGGTCATCTGGTTATGTTATTAGCCACTATCTGTGAATCAGCAT AGATTTTTATATCAGACATCTCTACCTCCTGACAGAATGGAGGAGATATGTTACTTAACA ATTCTGTTCCCTTGGAAGATTTCCTGTCTCCACTGTTTGTAAGGGCTACTCCCTCAATGT AGCAGTAATGCTTTCACTCTGATGGGAAGTCACAGTGGAATTCTGGGTCTCCAAGAATTA GTGTTAGTGCATACACAGTGTCTGATAATCCCCAGAGTGTCTGGTGCCCTTGGATCCTGT GAAGAAGGCTTGGAGAAAAGAAGATTCATGGCAAGAACTTGTGATGATGACAGGGCCT TTTCTCTGGCTCTTCATTCTTAGTCTGACCTAGGTGTGAGAATTAGGTCAGGGGCCATGA CTATATTGTGGTGACTCAAACCAGGCCTTTGTTTACTAACTGGGAGATTTTTACATTGTA AGAATCAAGTAGGATCTTTGCCCATGTATTTTGGTCTTAAGAACACAAATGATATGGCTC  ${\tt CAATGACTGGAGGAACACCAGGGTCCTTGGTCTCACGCTGATTTAGATAAAACGACTGTC}$ AGGCCTCTGAGCCCAAGCTAAGCCATCCTCCCCTGTGACCTGCACGTATACATCCAGATGGCCTGAAGTAACCAAAGAATCACAAAAGCAGTGAAAATGGCCTGTTCCTGCCTTAACTGATGACATTCCACCATTGTGATTTGTTCCTGCCCCATCTTAACTGAGCGATTAACCTTGTGA AATTCCTTCTCCTGGCTCAAAACCTCCCCACTGAGCACCTTGTGACCCCCGCCCCTGCCGCCCACCCTATCTCCCTTCGCTGACTCCTTTTTCGGACTCAGCCCGCCTGCACCCAGG TGAAATAAACAGCCTTGTTGCTCACACAAAGCCTGTTTGGTGGACTCTCTTCACACGGAC

AAGCTTTAGTAGAGATCTCAAAAATGGTTGGATGGTAGCAAATTACTAAGAACTCTCAAA GTTTCTAAAGCCTTAGTTTCAGCTTGCTAGAAAACCTATGTTGAGTATTATGGCTAGTTC CATAGTTGAGTTGGGAAATGTCTTTGAGGAGACACTTTTTCACTTTGTATTCATCTGTAC ATTTTCTGTTACTTGCATTCTGTCATGCTCAGGCTATTAGAGCAGGTACATTTTTATAAC TGGAATGTTTATGTGTAGTGAAGCTCTGAGAGGACTTTGCATTAGATCTCAGCAGCATAA TCAGAAGGTTGTCCTTTGTCTCAGCAATTTTTAAGCTAATAGTAGCAGAAATTGCAGTGG CACCAAACAATACATTTTAGTACTTCTCAAATTGCAGAACTCTCATAGGGCTGGGAAAAT GCCTGTAGACACATACATACTATGAATGTGCTAATGTTTTTTGTATTTTCATAGCCCATC TTTTGTAGAGTTACTGAAGGAAGAGTTGGGCCTAGTGGGTAATGTGCCACTAAAATGTTG GATTAGTCTAAAGGTCTCTGCTACTCTTTATTTGTATAAGGTGTGATTATACTTTTTGTT CCCTTCTTAGCTGTTTTCCCCCATAAGTGGCTGTTATTAAAACATCTCATCTAGAGCTGA  $\mathsf{TGTAGATTGTAGGAATTATTCTTAAAA\mathsf{TGCTGATTGTATAGTGTGGAGCCATGGAAGAC\mathsf{TGTAGTGTAGTGTAGTGTAGTGGAGCCATGGAAGACT$ GAGCCGTTAGTGCGATGGCATTGAAGAATGAGAAGGACAGAGACAGGATTTGGACTAGTA GAGGTTGTCGACTGTGGTGTCAAATGGGTAGAGTAGGCCCAGAGATTCTAAAATGCCTTT AAGTGGAGTTGAGCTGAGGTAAGGGCAGTAGTGAGGATTAACACCTACTAGAAATTCATAG TGAGAGGAATTCCAAGATGTTTTGATAAAAGAATGAGGAGGTCAGGTTTCCCAGGGCCAA AGTCCATGAACATCTGATACCTCAGTGAGAGAGTGACAGATTGTTGTGTTTTAAACCAGA AGTCTTAGGAAAGGAATTAGAACATAGACCCCCAAGGCTCGGCAGGCCTGGCACGGCACA GGCAGCAACCATTGAAGGCTATTTGGTGTTTTCGGGATCTGAACTGTCATTTAGGGGACAG TGGTGTGAGTTAGTACTTTATACTTGACCCAGGTGGACTGAGAAACTCAAGTGATGATGC CCTTAAGTATACTTTTTTTTAAGCCCACAATCTATATAGTCGAAGTCTGTTCCTCCCAAC AGGGGTACACTGGCATTCCTCAGCAGGGCTGGGAAAAACCAACAACAAAAAAAGTCTGTA CACAGGCAAACATCTCTTATTTTTCCAACATTTAATACATTGTTAATAAAATATCTAA AGTTTAGCAAACAGTTGCTGTGTATCAGTGGCTGAGCATTTTGCATGCTTTATTTCATTC AGTTCACTCTATGAGGTGGATACTACTATCCCCATTTTCTAGATGAGAACATTGAGGCAC AGCGAGGTTAATTAACTTGTCCAAGATCACATAGCCAACAAGTCATGGAGTGAGGCAGTC TCATGCCAGAGCTTAAGCCTAGAGCATAGTTCCTGGCTCTACAGCTTTAGCAAGTGACTG GCTATGTGACGAGGACCAACCTCTCTAATGTCTCATCTGTAAAATAGGAATTGTAAATAG TTACTACCTCAGTGGGTCAAATGAAATCATATGTGTTAAGCACTTAGCAGAGTAAGCACT CAATGAATAGTAGGAGTTATCACATCTTCGTATTTGTGCATTACCTTCACAGTTTACAGA TTAAGGCCAGAAGCAACTTGTTGAGCTACGGGTTTAGTGTACTAACAGTTTCCATGTGTG CTGCCACCCATGTTTATTAAATGATAAGGACAATAATGCAACAAAGTAGTCAAGTAATGT TGGCAAGTTCAAGAGGTCACTGCCAGCCACTGAGCTAGAGCCCAGATCAGGCATGCAAGA GGAGCCTGAGTGGGAGCCACTGGGGATCACGGCCAAGAGTGTGACCACCCAAGACCCAGA ATGGCTGAGTGGCCTCCCTGGAGCATGGCAGTGGCAGAACAACTCCATGAACTCAGATCT GGTGATGCCTAAACTAGTGCTGTTCTCGTGTGGACCCCTTTTCTCTACCAGAAACCTTGA  ${\tt ATCCTCTCAGCAAATGAGGAGACTACTCAGATCAGTGACTTAGTCCTGTTTTGGTGTTATA}$ TATGTGTACACACACACACACATATTAATAAATACCTACTATGTGCCAGGCACTGCCTAC CACTGGAATCTTTCACTAAGACATTGTTTTTACTTTGCATTTCTGCCTTTACACTATGAA AGTAGATGTTTTGGATTCATATTCATCAGCATACATTTGAATATGCTGTGTTATGCATA  ${\tt GTAAGCCTATGATAAGCAAGTATTCTCATTTAGAATTTGGGAATATTGATTATACATGTG}$ GAGGAAGGACCAGCTATTGATGGGTAGGAACTAGCAAGTAGCGGACTGTGGCCTGCATAG ACCAGACCCATCCGTAGTGATCCAGATGAAACAGCCACCCTCAGACACTTGGATAAAGGG TCCACCAGGAAAAACTCCTGGCCTATCAGGTGCTATGTTACAGTTCAGTTACTGGAAGT ATTTCCTCAAAAGTGTTTTTATGGTTGAGGTACACATTCCTACAGCTTTACCTGCCCA

## 34/64

AGTCCCTGTTTCAAGGGAAGCAGCAATGAATTACACTGTTCCCGTAGTCAAGGACAGTAT ATCTTACCAAGAACTATACCCACTTAAGGAGGTGCTGGATGTCATAAAGATTTGGATCAA CCATTATGGGTGTTCAGAGGGAGAGTTATTTCCAGCTCAAGACCCAGGGAAGAGGACATA GGTATAAAGTGGAACAGAAATGAATGAGACACAAAGCCTTGAATGCCAGAAATACTAGTA GTCCTGTTGTGGAAGGATATAAAACTCAACTGGGAGTGGAAGAGAAAGGCAGCAGTGAGT CTAGGAGATGTACAGTAGGTTGAGGTAAACATATCCTGAAGACTATAATCCAAAGATTAT TTTTGGTTTGAATTTGTTTTGGTTTGAATTCATGGTATCTATTTTCTTTGAGTGGATGGT TGGGGAGGGTGGCATGTAGAATGCATTCTTACCAAATCAGCATGATTTTCAAGACAGTAC AGAGAAAAGACTGCTGAGCTGATGTAGGAGCTTTGGCTGCAGTCTCTATGGCTTTCAGCA AGCCGTTTAACCTTACTACTGCTTCATGACTGTGGCTAACAAAGTAGGGATAGTACGGAG CACAGAGGATTTTTAGGGCGGTGAAACTATTAATACTCTCTTTGTATGATACTATAATGG TGGGTACATGTCATTATACATTTGCCCAACCCCACAGAATACACAGCACCAAGAGTGAAC CCTAATGTGAACTCTGGTCTTTGATGATGCTATGTCAGTGTACGTTCATCCGTGTAACAA GTGTACCACTCTAGTGGTGGGAGGGTTATTGATAATAGGGGAGGATGTGCATGTGTGGG GGCAGGAAGTATATGGGAAATCTCTCTACTTCTGCTCAATTTTGCTGTAAAACCTAAAACC TCTGTAAAAATAAAGTCTATTTTTTAAAAAGTGGGGATGGTATTACGGCAATATAAAAT CAAAATACTTTATGAACAAATCTTTTCTCCAGATGTAAACTGTCATATATGCACCCTCGT ATGTGTATGTATAATTTTCATTCAAACGTGAAACAACTTTAGAATTGGCACCAAACATAT AAACACTGATACATTAGACTATCTCGAACACCTTTTACTGACCACTTTGAAAAACTTGCTT ACCTATTAAGGTTCATTCATAGCTGTG<u>ATGTTCTATTTTTATTTTCAATGTGGGATTATC</u> <u>CAAGATGGAAAGCCCTACTATGCTCAAATCAGAGGTTTTATCCAGGACCAGTATTGCGAG</u> AAGAGTGCAGCACTGACGTGGCTCATTCCTACCCTCTCTAGCCCCAGAGACCAATTTGAT AACTCTCCAATATTATGTAAAAGAGTGTGTTAGTCAGCTTGGGCTGTCAGGACAAAATAT CACAGACTGAGTGGCTTAAACAACAGAAAGTCACTTTCTCACAGTTGTGGAGGCTGAAGT CCAACATCAAGGTGCTGGCAACACGGATTTCTGGGGAGGCTTTTCTTCCTGGCATATAGA TGGTCACCTTCTTGCTGTGTCCTCACATGGCCTTTCATGGAGTGAGAGCTCTTTGGTGTA TCTTCTTATAAGGACACCATTTCTGTCAGATGAGGGCCCCACCCTTATGGTTTCATTTAA CCTTAATTGCCTCCCTAAAGGTCTCATCTCCAAGTACCATCACATTGGGGATTAGGGCTT CAACATATAAATTTGGAGGGTGGCGGGGGGGGATGCAATTCAGTCCATAACAAAAAAAGC ATGAGTATTATTAAGTACAAAAAATTAGAGAGCTTTATAGAAAAATATGAGGCATTTTAT GTAGCTGGAGTGTGAGTGCTATCAGTTATTTTGAGTTAGAGCAATGTGCATCTACTAAGA AGTGGTATGGATAAGATTTTTTTGGAGTGACCCAGGGTTAAACTGTACTACAAGAATGTA TTGCTCAGGAACTAGGTTATTTAGGTTACTTATTTATACAAACCTATTCAAAAATAATTT AGGAAAGAACTATCCCAGTTATCCCATACTTGCAAATTCTCAATATGTGTGCCTCTGCAT GCTACACATGTCATCTTAGGCCTTTATAGTATAAAGGCTGATAGTTGAAATGGCAGCTGC TGTGCTTTTGTTAATTTCAAAGCTGCCAAAACAGTTGTGAGATAGACTCACAAGAATTTA CTGATTAATACAATTTTTAAAGTTTTCAGATTTTTACAGTTACTTCAGACTTTTTATCTT TCTGCAGTGAGCATCCATTACTTTTGCATCCTGAGAACAAGCATAAGTGTGTTTTTG GAGAGAACTCCAGGGACAAATAATATACCACTGTTATTCTCACCTATATGTCAAGTTTGA TCTATGGATCAGGATCTCAGCAGAGGCAGTGATGTATCAGAATCACCTTCGGGATTCCTC TACTGCCTCCTCTTTCTAATCCCCAGATTCTGATATGCATCCTTGTCCTACAGCGAGGCA GCATGGCATGAGGTCAGAACACCAGTTCTGGAGCCAGACTGTCTAGGTTCACAGCCTGCC ATTTACCGGCCATGTGACTTTGGCAAGTTTCTTAGTCTCTCTTGCCTCACTTTCCTCATA TGTAAAATGGGAATAATAATAGTGCCTACCTCAGAAGGTTGATGTGAGGAATGAAGGTAT TGATACATGTAAACTTAGAGCAGTGTGGGTACAAAATAAACATGATGCAAGTGTTCAATC ACTGTTTTTGGGAGAATGCCATATTCTTTAAGCCGTTAAAGAAGAAAAAATGATTAAGAA TAATTTCAAAGTAATGCATGTTTCAAGGGCTAATGCCAGGTTGCTCCCAGAGTGGTCTCT 

AACCTTTCCCTTGGCTGCCTTCCAGGGCCAGAGGAAGATCTTCCAAGGAAGATGGAATAC TTGGAATTTGTTTGTCATGCACCTTCTGAGTATTTCAAGTCACGGTCATCACCATTTCCC <u>ACAGTTCCCACCAGACCAGAGAAGGGCTACATATGGACTCATGTTGGGCCTACTCCTGCA</u> ATAACAATTAAGGAATCAGTTGCCAACCATTTGTAGTTCACAAATTAAAACTGGGTTTCC AGGCCTGGTGTGGTGGCTCACGCCTGTAGCCCCAGCTATTGCACCACTGCTCTCCAAGCT GGGCAATGGAGTCAGATTCTCTTTAAAAAACCACAAAAAACTGGATTTCCAGTTCT CTAATATTCTTAGTACCACAAGATATGTCATAGGTATCTTTAAATGAAATTCTTAGCTGG AAAAGTGACTAAAAAGTTTTTCTCCTGCTACCTAGTAATAAACAAATCATTGTTTATTAC TGGTCACTTAGAAAATTAAAAGGGATAGGGCCAGGCACAGTGGCTTATGCCTGTAATTGC AGCACTTTTAGAGGCCGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCGGGAAGTGGATCGCCTGAGG TCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCGTCGCTACTAAAAATACAA AAATTAGCCAGGTGTGGTGGCATGTGCCTGTAATCCCAGCTATTTGGGAGGCTGAGGCAG GAGAATCGCCTAAACCCAGGAGGTGGAGGTTGTAGTGAGCCAAGATTGCACCGCTGTGCT GGCACAGTGGCTCACGCCTTTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGATGGATCGCC TGAGGTTGGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAGCATGGTGAAACCCTGTCTCTACTAAAAA TACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCGCACACCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGA GGCAGGAGAATTGGTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCAGAGATCGTGCCACT AAGGGATAGAATATATGAAATATTTTGAACTTAAATTATATTCTATATGTGTATCTT CCTAGGCAAAAGCTGTAATTTCCAGAGAGACCATTAGGAACAGGTAGTATCTATTTTCT CCATTATTTATTTCTAGAAACTCATAAAATGGATTGTATTTTTCTATAAGAACAAAATAT TAATTAAGGTATAGATGACTGACCAAGGGCTTAATCAAATAAAATGACTAACAGCATCTA TCATAAAGCCACACACCCTTATGTTCTCATCTCAAAAATGCTGTGACAGCTTTTTGGCT GCTTTAACCATAAGAAAATGATTGGTGGATGATTTTATTAGCCCAGGCTTTTAAAAAACT TTCATCTAGGCCACGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCGGCACTTTGGGAGGCCTGAG TGGATGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTCAGGACCAGCCTGGCCAACATGATGAAACCCTG TCTCTACTAAATATACAAAAATTAGTTGGGTGTTATGGTGCATGCCTGTAATCCCAGCTA CTCGGGAGGCTGAGGCAGAGAATTGCTTGAACTCGGGAGGTGGAGATTGCAGTAAGCCG AAAGAAAAATTTTAATTTAATCCTTCTGTAGAAACAGGCATTCAGAACCATTCCATTGA TCTTAATAAAGCTGCTCTTTACTGTTTCTAGTCAAAAATGAGACTTCGATCAAACCATAA GATTTTATACTGCAGATAGTCAGCTTCACCAAAGCCGCAGAGGAAACATGTCGAGATCAG GCTTCCTGCTTGATAGTCTCTTGACTACCATTAAAACGAATATTGGGAGGTCATGAAAGT CATTGGTAGGCCATTAGCATTGATATCTTTAAAACATCTACCCTAAACCATCTGCTATGG  ${\tt ACCCATAATAAGAGGCCTGTTGTATATGAAA\underline{TTGTCTAGAATTCAGGTGCAGGTCTTTGC}}$ CGGTTAAGTAAGGGAGCAACACGTAAAATGGGAGAGGAGTGGGGTGTACTCACTTGCCTC CTCTTTTGTCCTGATTTAACCAGCATTTTTCAACCCTGGGAAAATTTGCAGAATCTAAGT TGATTGTAATGATTTTGAGCTGCAGCAGCTTTAACTCTTACCCTTTTTCCACATAGTTAT <u>GGTGTTTGAGTTGGAAAGAAACAACTATAGGTAGCTACACGTACATAATTATCTCTTTAT</u> TCACAAAGGGTATAGTAAAATTGATTGTAAATAACTTTCTAAGTGCCAATATTCAAAACT CAATTTAAATGGGGCTCTTTAACCAAAAATGGTATTTAAAAACCAAAACAGTATCGTACTT AGAATTTGGAGTAGAGGCCGGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGAAG GCTGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGTCAACATGAAAC CCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCGTGCGCCTATAATCCCA GCTAGTCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTGGAACTCAGGAGGCAGAGACTGC AGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGTCTGGGTGACGGCATGACTCCA<u>TCTCCAA</u> AAAAAAAAAAAAAGATTTTGGAGTAGATTCATCATTAATAAGTAACAGATTTTAGGAAA ATCAAAAATGGCTAATAAAATGAACACAATGTAAAACATTTATTAAAATGTAGACTTTT **AAAAATCTATAAATTGATCATCTGTTTATAAATTGGCAGATGGTTGTGTACCATCTTTTA AAATAAAGATTGAATTTCACCCAGTGTGATGGTTCCCATTGCTTATATTTTCTCCTGCTGA** 

## 36/64

**GGCCGGACCTGATATGGCCCTGGTCTGTTTCCCAGCCTTGTTTCCTCATTACCACTAAA ATCTTTCCCCTGTATGCCCGCCCAATTTTTCTGGCTCTGAGTCCTTGTTCATACTGTTCT** TCCAGATTCCCATGCCTTTTTGGAATCAATCTCTATCCTATTGTCATCACATTTAAGTTT CTACTTCCATCATCCTCACTCCTATCCCTTTGGTCCTGGGATGACAGGGATGCTGTTTT TATTTACTCATCTTTGTAACTTCCACATAACCTAACCCCGGTTCTTGCTTATGGGAGATG <u>CTGATTGTAGGGTCTGAGTTAGATACTGTTAACTAAAATGCTTGTTGATATTTTAGTTAT</u> <u>TAATTCATATTAACTTTGGCTGAAACTTTTAAATTCTATTGTGAATAGTCAAGTAAAATT</u> TAGATTGTTACATTCTGGGTTAGTATTAGATTGTTTTTAAGATTGTTTTAAACAAGATGT TTTTAAGATGAGTTTTAAATAGTTCTCTTAACACAAATAAAGCTTAATATGAGTATTTGA AGGAAATTATCCCAAACCATTCCAGTTCCTGGCTGTGAAAGGCTTTTCCAGGCCTAATAA GTTTTCCACTTCAGCCGTAAGTAGGTGAAATCAAATGAACAATAGAGGGAAATGTATTTA TTTGCTTTATACACATGCATGTGTTGTTGTTGTCTACATATAAACATTGCACACGCTTAGAA CTGGGGATGTTTGAAGAACTGTGCTGTTTACTTCATACCAGGTGTGTGAGCCATACCTTT GGTAGGAGGGTATACCTCCTACACCCAAGAAATATAAGCCAGGAGAAGGTCTGTGCCAAG TGCACAGTAATTTATTTAAGCACCTCTTAATGGTGACCCACAAGGAAGATTGCTCGTAGT AGCGGAAAGGTTCACAATAAATAAGAGAAAAAAGCAGAATGTAGAACTGTATGATAGCAA TTCTGCAAACAAGAAGCATCTTTTATAAAAGATGGAAGGAGCCCAGGCACAGTAGCTCAT GCCTGTAATCCCAGCACTTTAAGAGGCTGAGGTGGAGGATCACTTGAGCTGCAGTGACCC AAAAAAAAAAAAAGACGGAAATTCCTCCAGAATTTTAACATGTCAACAGAGGTTTTCTGC AGCTACTTTTTCAGCTTTATACTTCGCAGTATTTTCCAAATTTTCTCTAACAAGCAGTA AACTGGTGGTGAACAACCGCTGGCTTTTAGTCTATACATATCTAGAATATTTTATAAATA GTAGTTCTTAAACCCTTGAAAGGGAGTGAATGACCAGCTGAGAAAATAAAGTCAGTGATT AGCTTCAGCCACTCCTGGGCCAGGCGCATGCTTAGCTCTGTGGTAAAGGTCACCAGCTTC TTCTGCAGGGTGCCTGTATCATCTGAATTGGAGGTTTGGCGAGGGTAAGAGACTGATGTA GGTTCAAGTTTTTCTTTCCTGTCCTCCACTTGAAATCTGTCTTCCCTTCCAGACTGCCTG CGCTGCTGACTTAAGGCCCCAACACCAAACACAGAGCAACAGCCTTACACAGAGTGTTC AGCAAGCTCCAACAATTGTGTAAGGTAAAGTTTCCTTTATAGATTCCTTTTCTATATCGC TCCTAGTGGTTCTGTTTCTCTGATCGAATTCTGGCTGATAACAGTTGCTGAGACTCTGAA AGAGAAGGCAAGGAACTACTGTTTCTCATTATAAACTGTTTAGAATTATTTGGCCATCTT TTTGCTATGAATATGTAGTGCTTTGATACATTTTTTAAATCAAAAAGTAATGAAAGAGAT CACATAGGGAAAGATTGGATTATTTTTAAAGTTTATATACTAAATTGAAAAGCAAA GAATAAAATGGGAGAAACAGCTCCCTCATGTGGCTGTTGGCAGGAAGCTTCCATTCCTCT CTGTGGGCCTCCACAGGTTTGCTCACAGCAAATGGTCCGTGACAGAAAGACGCCAAGGGCA GTTGCACCCAAGATGGAAGCCACCATCTTTTCTATAACCTAATCTGAAAGAAGGGACATA CCAGCACTTCTGCCATATGCTGTTGGGTCACACAGACCCAACTCTGGTACAGTGTGAACAC AGGACCACACAGGGCGTGAATTCCAAGGGCAGAGACCACTAGGGACCACCTCAGAGGCA CAGAGGGACACCCTATCCAGCTGGTGGCCAATGTAAATTAACATAGCTTTTTAGAATAGC AATATGTATCTATAAATCTTAAAAGTATTAAAAGTACTTCTTGATCCAGTAATTTCATTTC TAAGAATCCATGCTAAGAGGATTTAAAATGTGGACCAAAAAATGGGTATAAAAAGAAGTT GTTAACAGTATTTAAAGTTGTGAAAAACCAGAAACAATCTAAAGGTCCAACAATAGGAAA ATGAATTTTGATATTTTCTAATAGAATTTTATGCTGTCATCAGAAATACCATTTACAAA TAATTTTTAATAACGCAAAAAAAGTTTATAAAATGTTTAGTGTAAAACCTGGACACAAC TACATATGCATATAAAGAAAACTGGAACAAACAAAATAACAAGCATAGTTGGAATTACAG TCATTTTAATATTCTTTATGCTTTTAAAAATTTTGAAGTTTGTATTACTAGCATCCACTA CTTACGTAGTCAGGAAAAAAATACAACTTTAAAATAGATATTTAGGTCCAAAGATGGTAA

### 37/64

TCTAAATGGTGTTACAGGCTGAATGTGTGCCTGATCCCCATGCCCCAAGTTCATATGTTA AAGCCCTGGCCCCAAGGCAATGGTATTAGGGGAGTAGGGCCTTTGGGAGGTAATCAGAT TTCTACGAGGTCATGAGGGTGGAGCCCGCATAGTGGAATTAGTGTCCTTTTAGGAAGAGG AGAACAGACCAAAGCCTTCCTTTCTCTCCTCACTATGTAAGAAGACAGCCAGAAGGTGGC CACAGCCAGGAAGAGCTCTCACCAGAACCCAAATCTGCTAGCACCTTGCTCTTGGGTT CTCAGCATCCAGAACTGTGAGAAATGAATGTGTGTTGTTTAAACCACTCAGGCTACGGTA TTTTGTTGCAGCAGCCCAAGCTGACAGAGATAGAAACAACACAAGGACCCATCAGCAGAC GAATGATGATCAAAACGTGGTGAGGTCGTGCAGTGGGATATTATTCAGCCGTAGAAGGA ATGAAATTCTGATACATGCTATAATGATGAACCTTGAAAACATGTTAATGGAAATAAGCC CAAATTATGTCATAGATACAGAACATTAGAGGTTACCAGGGTTGTGGGAAGAGGGGTATT GTGGGTACAAATTTTCGGTTTGGAGTGATTTTGAAAAAATTCTGGAAATGGGTAGTGACA GTAGTCAACATGATGAATGTACTTAATGACACTAAATTGTACACTTAAAAATGGTTAATA CTGGGCTGGCGCAGTGGCTCATGGCTGTAAATCCCAGAACTTTGGGAGGCCAAGACAGGC GGATCATGAGGTCAGGAGATTGAGACCATTCTGGCTAACATGGTGAAACCCTGTCTCTAC CCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGTGTGACCTGGGAGTCGGAGCTTGCAGT GAGCTGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGCCAGATTCCGTCTCAAAA AAAAAAAAAAAGGTTGATACCTGGGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATTTCAGCACTTT GGGAGGCCAAGGCAGATCAGTTGAGGTCAAGAGTTAAGGACCAGCCTGGCCAACGT GGCGAAACCCCATCTCTATTAAAAATACAAAAATTAGTCGAGTGTGGTGGTGGTGCCTG TAGTCCCAGCTGCTGGGAGGATGAGGCCTAGGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTT GCAGTGAGTTGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGGGACAGAGCGAGACTTAGTCT CAAAAAAAGGTTAAAATTGTAAGTTTTGTTATGCATATTTTACCATAATCTTTAAAAAA TAGATATAGGAGATAAAGTCAACAGAATTTAATAACCAGTTGTAAATAGAGACTGAGT GAGGAGGATGAATTAAGGAAGACATTGAGTACAACTTTTTGGTAGGTGAAAAACTCTTAA AAAAATACGTGGGCAAAGATCCTACTTGATTCTTATAATTTAAAAAATCTCCCAGTTAGTA AACAAGGCTAGGTGGAGATTTGCATGTGATGTGAGGTGTGTTTTTGTTTTTGTAATGTGA GGACTGTGAGCCATCTCCTGGACTTGAATATCCATTAGATAATTGAAAATACGGATTTGA GAACTCAGGAGACGTGCAATGCAGTAACAAACTCTGCACCTAGTTGATTTCTGTCTCCT AATTTAATGCTTTTATGGGACAAACTGTTAGGCAGGTGGGCAAGATGGACAGCCATATTT TTGTGGGTTTCTGGCCTGTGGGCCAGCCTCAGTGCTCACTCTGAGGTCATGTCCAAACTT AGAACACATTCAGGCCTACCACAGTCAAGGCTCCCTTTCTCAACTCTAGTCCTCTGCACA AATATCCGAAGCCTAGAAATAATCATCTGTCCTTGTGTCTTGCATTATGAAAGCCTA GGAAAGGGCCTTGGGAATTAAGAAGAATGGAAAAACTGGTCTAACTGCTGCATGCTTCAG CTTGCAGGGGAATCACTGAAATGGGGACAGGCCATAAAAGGACAACCAGAAGAGTGGCTT CCCCTGGGCACAGAGGTTAGGCAAGGGAGTGTCCCAGCATGTTGATGCCCTGAGCATCAG AATAATGCCATAGAGGAGCTTCCAAAGAGTTCATTTCAGGTTTTGTAAGCCGAACATTTC TAGGCAAATAAAATTTGATTTTGTGAATAAAGCTTGTTTCTTCAACTCCAGTGCAGATTC TCATAGATTGATAGTGGCTTGTGATCCAGATAAAGAAACAATTTTTCAAAGATTCATAT AAAAATGAGGCCTAAAGAAGTTAAGAAAATACCATGGAAATGTCACTGCTGAACTGCCAT ACGTAGGATCCGAAAGAAATTGGGTAAATGCTACTGTGAGAAATACAGTACTAGGTCCAA AGAATCTAATACAAATTAAAAATCTAAATGTTATTTCTAAAGCATCCCTGCACATGGCTG AACTTACATAGTTTCATTTTCTTTTCTGTTGAAGAAGAGGCAATTGGCTGGGTGCA GTGGCTCATGCCTGTAATCCTGGCACTTTGAGAGGCCGAGGCGGGTGGATCACCTGAGGT CAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAA AATTAGCTGGCTGTGGCGCCGCTGCCTGTAATCCCAGCTACTCCAGAGGCTGAGGCAGG AGAATTACTTGAATCTGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCACGCCATTGCACTC AACCTGTGTTGTTTATTAAACATGACAGACTGGCATGAAGTAATTACCAAACTGTAAACA

AAAAAGCTACAATCTGCCAGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCCCACCTTGGGAGGC CAGGTTGGGGGATCACCTGAGGCCTGGAGTTCAAGACTAGCCTGGTCAACATGGTGAAAC CTCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCCGGCGTGGTGGCACATCCCTGTAATCCCA GTTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCTGGGCAGTGGGGAGGTTGCAGT GAGCCAAGATCGCACCGTTGTACTCCAGTCTGGGCCGACAGAGTGAGACTCGGTCTCAAA AAAAAGAAAAAAGCTACAACCTTAATCTCAACTTCTCATAACATCATCTCTACTT CTGATTAGAAGAGTGGAAGTGGGGGGGTTTATTACAAAAAGACTGTTATACCTTACACAC AACAGGTTCTTGCACTGTCACCCGGGCTGGAGTGCACTGTTGTGATCACTGCTCACTGCA GCCTCCACCTCCCAGGCTCAAGTGATCCTCCTACCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACCA CAGTTGTGCACTACCATGCCCAGCTATTTTTTTTTAAGAGATGGGGTCTCACTATATTGC  ${\tt TTAGGCTAGTTCTCAAACTCCTGGCCTCAAGCAGTCCTCCGACCTTGGCCTCCCAAAGGG}$ TTGTGATTACAGGCATAAGCCACCACACCCAGCCAGCAGTTTTAGAATAAAGGGTGAAGG TGCTGTTGGGGAAATATAATTTAAAAAACAAAATCTTCTCTCAACCCAGAAATCCTCTCC  $\tt ATGAAG\underline{GCAGTAGAGAAAGATAAGCTTTATTATTGAATAAAATTAAATGAGAATGTGAT$ GCACATCACAGGCACTTTGCTAAGAGATCACAAAGACAGAAGGAAATTTCACCATTTTGT <u>ACAGCCAAGCAGGTACAGCCCATTACATGTATGTTTTCGAGATAAATAGTCCTCAACTAA</u> <u>GAGAACTTGACAGCACCACTGGTCACACAGTTCATTCTAACTTTACCTGATAATTGATGT</u> <u>GACCACTTGTGTTATCTAAGATATCAACTTTTCGGGGGGTGGGGAGTGTGGAAACAGGAG</u> TTACTTTTATAGCTTGGTGCAAGGTACTCATTAAGATTAGGCTGTTACCCTCCCACAGAA <u>ACTGGAAGATAGGTATGCTATCTGGTAATGTTTACATTTCCCAGATCCTTGAGAAAGACA</u> **TGTATTTCA** 

# 39/64

actgagagacaggactagctggatttcctaggctgactaagaatccctaagcctagctgg 
g-aaggtgaccacatccacctttaaacacggggcttgcaacttagctcacacctgaccaa
tcagagagctcactaaaatgctaattaggc-aaagacaggaggtaaagaaa
tagccaa-tcatctattgcctgagagcacagcaggagggacaatgatcgggatataaacc
caagtettegageeggeaacggeaaccccetttgggteeceteeetttgtatgggagete
tgttttcatgctatttcactctattaaatcttgcaactgcactcttctggtccatgtt
tcttacggcttgagctgagctttcgctcgccatccaccactgctgtttgccgccaccgca
gacccgccgctgactcccatccctctggatcatgcagggtgtccgctgtgctcctgatcc
agcgaggcacccattgccgctcccaatcgggctaaaggcttgccattgttcctgcatggc
taagtgcctgggttcatcctaattgagctgaacactagtcactgggttccatggttctct
tctgtgacccacagcttctaatagagctataacactcaccgcatggcccaaggttccatt
cctt-gaatccataaggccaagaaccccaggtcagagaacacgaggcttgccaccatctt
gggag       gggag

# 40/64

TCCTGTGAAC	CTCTAGAGGA	TTTGCGCCTG	CTCTTCAAAC	AACAACCAGG	<i>AGG</i> AAAGTAA	7860
CTAAAATCAT	AAATCCCCAT	<b>G</b> GCCCT <u>C</u> CCT	$\mathtt{TATCATAT}\underline{\mathtt{T}}\mathtt{T}$	$\underline{\mathtt{T}}\mathtt{T}\mathtt{C}\mathtt{T}\mathtt{C}\mathtt{T}\underline{\mathtt{T}}\mathtt{T}\mathtt{A}\mathtt{C}$	TGTTCTTTTA	7920
CCCTCTTTCA	CTCTCACTGC	ACCCCCTCCA	TGCCGCTGTA	TGACCAGTAG	CTCCCCTTAC	7980
CAAGAGT <u>T</u> TC	TATGGAGAAT	GCAGCGTCCC	GGAAATATTG	ATGCCCCATC	GTATAGGAGT	8040
CTTTCTAAGG	GAACCCCCAC	CTTCACTGCC	CACACCCATA	TGCCCCGCAA	CTGCTATCAC	8100
TCTGCCACTC	TTTGCATGCA	TGCAAATACT	CATTATTGGA	CAGGAAAAAT	GATTAATCCT	8160
AGTTGTCCTG	GAGGACTTGG	AGTCACTGTC	TGTTGGACTT	ACTTCACCCA	AACTGGTATG	8220
TCTGATGGGG	GTGGAGTTCA	AGATCAGGCA	AGAGAAAAAC	ATGTAAAAGA	AGTAATCTCC	8280
CAACTCACCC	gggtacat <u>g</u> g	$CACC\underline{\tau}CTAGC$	CCCTACAAAG	GACTAGATCT	CTCAAAACTA	8340
CATGAAACCC	TCCGTACCCA	TACTCGCCTG	GTAAGCCTAT	TTAATACCAC	CCTCACTGGG	8400
CTCCATGAGG	TCTCGGCCCA	AAACCCTACT	AACTGTTGGA	TATGCCTCCC	CCTGAACTTC	8460
aggccata <u>tg</u>	TTTCAATCCC	TGTACCTGAA	CAATGGAACA	ACTTCAGCAC	AGAAATAAAC	8520
$\mathtt{ACCACTTCC}\underline{\mathtt{G}}$	TTTTAGTAGG	$\mathtt{ACCTCTTG}\underline{\mathtt{T}}\mathtt{T}$	TCCAATCTGG	aaataa <u>c</u> cca	TACCTCAAAC	8580
CTCACCTGTG	TAAAATTTAG	CAATACTA <u>C</u> A	$\underline{\mathtt{T}}\mathtt{ACACAACCA}$	ACTCCCAATG	CATCAGGTGG	8640
GTAACTCCTC	CCACACAAAT	AGTCTGCCTA	CCCTCAGGAA	TATTTTTTGT	CTGTGGTACC	8700
TCAGCCTATC	$\underline{\mathtt{GTTGTTTGAA}}$	TGGCTCTTCA	GAATCTATGT	GCTTCCTCTC	ATTCTTAGTG	8760
CCCCCTATGA	CCATCTACAC	TGAACAAGAT	$\mathtt{TTATACA}\underline{\mathtt{G}}\mathtt{T}\underline{\mathtt{T}}$	$\mathtt{ATGTC}\underline{\mathtt{A}}\mathtt{TATC}$	TAAGCCCCGC	8820
<u>A</u> ACAAAAGAG	TACCCATTCT	TCCTTTTGTT	AT <u>A</u> GGAGCAG	GAGTGCTAGG	<u>TGC</u> ACTAGGT	8880
ACTGGCATTG	GCGGTATCAC	AACCTCTACT	$\underline{\mathtt{C}\mathtt{A}\mathtt{G}\underline{\mathtt{T}}\mathtt{T}\mathtt{C}\mathtt{T}\mathtt{A}\mathtt{C}\mathtt{T}}$	ACAAACTATC	TCAAGAACTA	8940
aatgg <u>g</u> gaca	TGGAACGGGT	CGCCGACTCC	CTGGTCACCT	TGCAAGATCA	ACTTAACTCC	9000
CTAGCAGCAG	TAGTCCTTCA	AAATCGAAGA	GCTTTAGACT	TGCTAACCGC	TGAAAGAGGG	9060
GGAACCTGTT	TATTTTTAGG	GGAAGAATGC	$TG\underline{T}TATTATG$	TTAATCAATC	CGGAATCGTC	9120
ACTGAGAAAG	TTAAAGAAAT	TCGAGATCGA	atacaac <u>g</u> ta	GAGCAGAGGA	GCTTCGAAAC	9180
$AC\underline{T}GG\underline{A}CCCT$	GGGCCT <u>C</u> CT	<u>C</u> AGCCA <u>A</u> TGG	ATGCCCTGGA	TTCTCCCCTT	$\mathtt{CTTAGG}\underline{\mathtt{A}}\mathtt{CCT}$	9240
<u>CTAG</u> CAGCTA	TAATATTGCT	ACTCCTCTTT	$GGACCCTG\underline{T}A$	TCTTTAACCT	$\mathtt{CCTTGTTAA}\underline{\mathtt{C}}$	9300
TTTGTCTCTT	CCAGAAT <u>CGA</u>	<u>A</u> GCTGTAAA <u>A</u>	CTACAAATGG	AGCCC <u>A</u> AGAT	G <u>C</u> AGTCCA <u>A</u> G	9360
actaa <u>g</u> atct	ACCG <u>CA</u> GACC	CCTGGACCGG	CCTGCTAGCC	CACGATCTGA	TGTTAATGAC	9420
at <u>ca</u> aaggca	CCCCTCC <u>T</u> GA	GGAAATCTCA	GCTGCACAAC	$C\underline{T}CTACTA\underline{C}G$	CCCCAATTCA	9480
<u>GC</u> AGGAAGCA	GT <b>TAG</b> AGCGG	TCTCGGCCAA	CCTCCCCAAC	AGCACTTAGG	TTTTCCTGTT	9540

### 41/64

AAGCTCCTTCAGGAGAACAAGAACAGGCCATTACCCTGGAGAAGACTGGCAACTGATTTTACCCACAAGCCCAA
LysLeuLeuGlnGluAsnLysGluGlnAlaIleThrLeuGluLysThrGlyAsn...PheTyrProGlnAlaGln
SerSerPheArgArgThrLysAsnArgProLeuProTrpArgArgLeuAlaThrAspPheThrHisLysProLys
AlaProSerGlyGluGlnArgThrGlyHisTyrProGlyGluAspTrpGlnLeuIleLeuProThrSerProAsn

ACCTCAGGGATTTCAGTATCTACTAGTCTGGGTAGATACTTTCACGGGTTGGGCAGAGGCCTTCCCCTGTAGGAC
ThrSerGlyIleSerValSerThrSerLeuGlyArgTyrPheHisGlyLeuGlyArgGlyLeuProLeu...Asp
ProGlnGlyPheGlnTyrLeuLeuValTrpValAspThrPheThrGlyTrpAlaGluAlaPheProCysArgThr
LeuArgAspPheSerIleTyr...SerGly...IleLeuSerArgValGlyGlnArgProSerProValGlyGln

AGAAAAGGCCCAAGAGGTAATAAAGGCACTAGTTCATGAAATAATTCCCAGATTCGGACTTCCCCGAGGCTTACA
ArgLysGlyProArgGlyAsnLysGlyThrSerSer...AsnAsnSerGlnIleArgThrSerProArgLeuThr
GluLysAlaGlnGluValIleLysAlaLeuValHisGluIleIleProArgPheGlyLeuProArgGlyLeuGln
LysArgProLysArg.....ArgHis...PheMETLys...PheProAspSerAspPheProGluAlaTyrArg

GAGTGACAATAGCCCTGCTTTCCAGGCCACAGTAACCCAGGGAGTATCCCAGGCGTTAGGTATACGATATCACTT
Glu...Gln...ProCysPheProGlyHisSerAsnProGlySerIleProGlyValArgTyrThrIleSerLeu
SerAspAsnSerProAlaPheGlnAlaThrValThrGlnGlyValSerGlnAlaLeuGlyIleArgTyrHisLeu
ValThrIleAlaLeuLeuSerArgProGln...ProArgGluTyrProArgArg...ValTyrAspIleThrTyr

GCAAACCCAGGAAACCCACCTCACATGGCCTGCTCTGTTGCCTATAGCCTTAAAAAGAATCTGCAACTTTCCCCA
385 395 405 415 425 435 445

AlaAsnProGlyAsnProProHisMETAlaCysSerValAlaTyrSerLeuLysLysAsnLeuGlnLeuSerPro
GlnThrGlnGluThrHisLeuThrTrpProAlaLeuLeuProIleAlaLeuLysArgIleCysAsnPheProGln
LysProArgLysProThrSerHisGlyLeuLeuCysCysLeu...Pro...LysGluSerAlaThrPheProLys

AAAAGCAGGACTTAGCCCATACGAAATGCTGTATGGAAGGCCCTTCATAACCAATGACCTTGTGCTTGACCCAAG
LysSerArgThr...ProIleArgAsnAlaValTrpLysAlaLeuHisAsnGln...ProCysAla...ProLys
LysAlaGlyLeuSerProTyrGluMETLeuTyrGlyArgProPheIleThrAsnAspLeuValLeuAspProArg
LysGlnAspLeuAlaHisThrLysCysCysMETGluGlyProSer...ProMETThrLeuCysLeuThrGlnAsp

ACAGCCAACTTAGTTGCAGACATCACCTCCTTAGCCAAATATCAACAAGTTCTTAAAACATTACAAGGAACCTAT ThrAlaAsnLeuValAlaAspIleThrSerLeuAlaLysTyrGlnGlnValLeuLysThrLeuGlnGlyThrTyr GlnProThr...LeuGlnThrSerProPro...ProAsnIleAsnLysPheLeuLysHisTyrLysGluProIle SerGlnLeuSerCysArgHisHisLeuLeuSerGlnIleSerThrSerSer...AsnIleThrArgAsnLeuSer

CCCTGAGAAGAGGGAAAAGAACTATTCCACCCTTGTGACATGGTATTAGTCAAGTCCCTTCCCTCTAATTCCCCA
Pro...GluGluGlyLysGluLeuPheHisProCysAspMETValLeuValLysSerLeuProSerAsnSerPro
ProGluLysArgGluLysAsnTyrSerThrLeuValThrTrpTyr...SerSerProPheProLeuIleProHis
LeuArgArgGlyLysArgThrIleProProLeu...HisGlyIleSerGlnValProSerLeu...PheProIle

TCCCTAGATACATCCTGGGAAGGACCCTACCCAGTCATTTTATCTACCCCAACTGCGGTTAAAGTGGCTGGAGTG
SerLeuAspThrSerTrpGluGlyProTyrProValIleLeuSerThrProThrAlaValLysValAlaGlyVal
Pro...IleHisProGlyLysAspProThrGlnSerPheTyrLeuProGlnLeuArgLeuLysTrpLeuGluTrp
ProArgTyrIleLeuGlyArgThrLeuProSerHisPheIleTyrProAsnCysGly...SerGlyTrpSerGly

#### FIGURE 18.1

### 42/64

GAGTCTTGGATACATCACACTTGAGTCAAATCCTGGATACTGCCAAAGGAACCTGAAAATCCAGGAGACAACGCT
GluSerTrpIleHisHisThr...ValLysSerTrpIleLeuProLysGluProGluAsnProGlyAspAsnAla
SerLeuGlyTyrIleThrLeuGluSerAsnProGlyTyrCysGlnArgAsnLeuLysIleGlnGluThrThrLeu
ValLeuAspThrSerHisLeuSerGlnIleLeuAspThrAlaLysGlyThr...LysSerArgArgGlnArg...

AGCTATTCCTGTGAACCTCTAGAGGATTTGCGCCTGCTCTTCAAACAACAACCAGGAGGAAAGTAACTAAAATCA
SerTyrSerCysGluProLeuGluAspLeuArgLeuLeuPheLysGlnGlnProGlyGlyLys...LeuLysSer
AlaIleProValAsnLeu...ArgIleCysAlaCysSerSerAsnAsnAsnGlnGluGluSerAsn...AsnHis
LeuPheLeu...ThrSerArgGlyPheAlaProAlaLeuGlnThrThrThrArgArgLysValThrLysIleIle

TAAATCCCCATGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCTCTTTTACTGTTCTTTTACCCTCTTTCACTCTCACTGCACCC
... IleProMETAlaLeuProTyrHisIlePheLeuPheThrValLeuLeuProSerPheThrLeuThrAlaPro
LysSerProTrpProSerLeuIleIlePhePheSerLeuLeuPhePheTyrProLeuSerLeuSerLeuHisPro
AsnProHisGlyProProLeuSerTyrPheSerLeuTyrCysSerPheThrLeuPheHisSerHisCysThrPro

CCTCCATGCCGCTGTATGACCAGTAGCTCCCCTTACCAAGAGTTTCTATGGAGAATGCAGCGTCCCGGAAATATT

ProProCysArgCysMETThrSerSerSerProTyrGlnGluPheLeuTrpArgMETGlnArgProGlyAsnIle
LeuHisAlaAlaVal...ProValAlaProLeuThrLysSerPheTyrGlyGluCysSerValProGluIleLeu
SerMETProLeuTyrAspGln...LeuProLeuProArgValSerMETGluAsnAlaAlaSerArgLysTyr...

GATGCCCCATCGTATAGGAGTCTTTCTAAGGGAACCCCCACCTTCACTGCCCACACCCATATGCCCCGCAACTGC

<u>AspAlaProSerTyrArqSerLeuSerLysGlyThrProThrPheThrAlaHisThrHisMETProArqAsnCys</u>

METProHisArgIleGlyValPheLeuArgGluProProProSerLeuProThrProIleCysProAlaThrAla

CysProIleVal...GluSerPhe...GlyAsnProHisLeuHisCysProHisProTyrAlaProGlnLeuLeu

TATCACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTCATTATTGGACAGGAAAAATGATTAATCCTAGTTGTCCT

TyrHisSerAlaThrLeuCysMETHisAlaAsnThrHisTyrTrpThrGlyLysMETIleAsnProSerCysPro

IleThrLeuProLeuPheAlaCysMETGlnIleLeuIleIleGlyGlnGluLys...LeuIleLeuValValLeu

SerLeuCysHisSerLeuHisAlaCysLysTyrSerLeuLeuAspArgLysAsnAsp...Ser...LeuSerTrp

GGAGGACTTGGAGTCACTGTCTGGACTTACTTCACCCAAACTGGTATGTCTGATGGGGGTTGGAGTTCAAGAT

GlyGlyLeuGlyValThrValCysTrpThrTyrPheThrGlnThrGlyMETSerAspGlyGlyGlyValGlnAsp

GluAspLeuGluSerLeuSerValGlyLeuThrSerProLysLeuValCysLeuMETGlyValGluPheLysIle

ArgThrTrpSerHisCysLeuLeuAspLeuLeuHisProAsnTrpTyrVal...TrpGlyTrpSerSerArgSer

CAGGCAAGAGAAAAACATGTAAAAGAAGTAATCTCCCAACTCACCCGGGTACATGGCACCTCTAGCCCCTACAAA

<u>GlnAlaArqGluLysHisValLysGluValIleSerGlnLeuThrArqValHisGlyThrSerSerProTyrLys</u>

<u>ArgGlnGluLysAsnMET...LysLys...SerProAsnSerProGlyTyrMETAlaProLeuAlaProThrLys</u>

<u>GlyLysArqLysThrCysLysArqSerAsnLeuProThrHisProGlyThrTrpHisLeu...ProLeuGlnArg</u>

GGACTAGATCTCCAAAACTACATGAAACCCTCCGTACCCATACTCGCCTGGTAAGCCTATTTAATACCACCCTC

GlyLeuAspLeuSerLysLeuHisGluThrLeuArqThrHisThrArqLeuValSerLeuPheAsnThrThrLeu

Asp...IleSerGlnAsnTyrMETLysProSerValProIleLeuAlaTrp...AlaTyrLeuIleProProSer

ThrArgSerLeuLysThrThr...AsnProProTyrProTyrSerProGlyLysProIle...TyrHisProHis

ACTGGGCTCCATGAGGTCTCGGCCCAAAACCCTACTAACTGTTGGATATGCCTCCCCCTGAACTTCAGGCCATAT

ThrGlyLeuHisGluValSerAlaGlnAsnProThrAsnCysTrpIleCysLeuProLeuAsnPheArgProTyr

LeuGlySerMETArgSerArgProLysThrLeuLeuThrValGlyTyrAlaSerPro...ThrSerGlyHisMET

TrpAlaPro...GlyLeuGlyProLysProTyr...LeuLeuAspMETProProProGluLeuGlnAlaIleCys

GTTTCAATCCCTGTACCTGAACAATGGAACAACTTCAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCT

<u>ValSerIleProValProGluGlnTrpAsnAsnPheSerThrGluIleAsnThrThrSerValLeuValGlyPro</u>

PheGlnSerLeuTyrLeuAsnAsnGlyThrThrSerAlaGlnLys...ThrProLeuProPhe.....AspLeu

PheAsnProCysThr...ThrMETGluGlnLeuGlnHisArgAsnLysHisHisPheArgPheSerArgThrSer

## 43/64

AACTCCCAATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACAAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTGTCTGT

AsnSerGlnCysIleArgTrpValThrProProThrGlnIleValCysLeuProSerGlyIlePhePheValCys
ThrProAsnAlaSerGlyGly...LeuLeuProHisLys...SerAlaTyrProGlnGluTyrPheLeuSerVal
LeuProMETHisGlnValGlyAsnSerSerHisThrAsnSerLeuProThrLeuArgAsnIlePheCysLeuTrp

GGTACCTCAGCCTATCGTTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCATTCTTAGTGCCCCCTATG

GlyThrSerAlaTyrArqCysLeuAsnGlySerSerGluSerMETCysPheLeuSerPheLeuValProProMET

ValProGlnProIleValVal...METAlaLeuGlnAsnLeuCysAlaSerSerHisSer...CysProLeu...

TyrLeuSerLeuSerLeuPheGluTrpLeuPheArgIleTyrValLeuProLeuIleLeuSerAlaProTyrAsp

ACCATCTACACTGAACAAGATTTATACAGTTATGTCATATCTAAGCCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCT

ThrIleTyrThrGluGlnAspLeuTyrSerTyrValIleSerLysProArqAsnLysArqValProIleLeuPro

ProSerThrLeuAsnLysIleTyrThrValMETSerTyrLeuSerProAlaThrLysGluTyrProPhePheLeu

HisLeuHis...ThrArgPheIleGlnLeuCysHisIle...AlaProGlnGlnLysSerThrHisSerSerPhe

TTTGTTATAGGAGCAGGAGTGCTAGGTGCACTAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTAC

PheValIleGlyAlaGlyValLeuGlyAlaLeuGlyThrGlyIleGlyGlyIleThrThrSerThrGlnPheTyr

LeuLeu...GluGlnGluCys...ValHis...ValLeuAlaLeuAlaValSerGlnProLeuLeuSerSerThr

CysTyrArgSerArgSerAlaArgCysThrArgTyrTrpHisTrpArgTyrHisAsnLeuTyrSerValLeuLeu

TACAAACTATCTCAAGAACTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTT

TyrLysLeuSerGlnGluLeuAsnGlyAspMETGluArqValAlaAspSerLeuValThrLeuGlnAspGlnLeu

ThrAsnTyrLeuLysAsn...METGlyThrTrpAsnGlySerProThrProTrpSerProCysLysIleAsnLeu

GlnThrIleSerArgThrLysTrpGlyHisGlyThrGlyArgArgLeuProGlyHisLeuAlaArgSerThr...

AACTCCCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGGGAACCTGT

AsnSerLeuAlaAlaValValLeuGlnAsnArqArqAlaLeuAspLeuLeuThrAlaGluArqGlyGlyThrCys

ThrPro...GlnGln...SerPheLysIleGluGluLeu...ThrCys...ProLeuLysGluGlyGluProVal

LeuProSerSerSerSerProSerLysSerLysSerPheArgLeuAlaAsnArg...LysArqGlyAsnLeuPhe

GATCGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAACACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCTGG

<u>AspArqIleGlnArqArqAlaGluGluLeuArqAsnThrGlyProTrpGlyLeuLeuSerGlnTrpMETProTrp</u>

IleGluTyrAsnValGluGlnArgSerPheGluThrLeuAspProGlyAlaSerSerAlaAsnGlyCysProGly

SerAsnThrThr...SerArgGlyAlaSerLysHisTrpThrLeuGlyProProGlnProMETAspAlaLeuAsp

ATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTT

IleLeuProPheLeuGlyProLeuAlaAlaIleIleLeuLeuLeuLeuPheGlyProCysIlePheAsnLeuLeu

PheSerProSer...AspLeu...GlnLeu...TyrCysTyrSerSerLeuAspProValSerLeuThrSerLeu

SerProLeuLeuArgThrSerSerSerTyrAsnIleAlaThrProLeuTrpThrLeuTyrLeu...ProProCys

### 44/64

GTTAACTTTGTCTCTCCAGAATCGAAGCTGTAAAACTACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAGACTAAGATC

<u>ValAsnPheValSerSerArqIleGluAlaValLysLeuGlnMETGluProLysMETGlnSerLysThrLysIle</u>

<u>LeuThrLeuSerLeuProGluSerLysLeu...AsnTyrLysTrpSerProArgCysSerProArgLeuArgSer</u>

...LeuCysLeuPheGlnAsnArgSerCysLysThrThrAsnGlyAlaGlnAspAlaValGlnAsp...AspLeu

TACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTGCTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCTGAGGAA

TyrArqArqProLeuAspArqProAlaSerProArqSerAspValAsnAspIleLysGlyThrProProGluGlu

ThrAlaAspProTrpThrGlyLeuLeuAlaHisAspLeuMETLeuMETThrSerLysAlaProLeuLeuArgLys

ProGlnThrProGlyProAlaCys...ProThrIle...Cys.....HisGlnArgHisProSer...GlyAsn

ATCTCAGCTGCACAACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTCCCCA

<u>IleSerAlaAlaGlnProLeuLeuArgProAsnSerAlaGlySerSer</u>...SerGlyArgArgProThrSerPro
SerGlnLeuHisAsnLeuTyrTyrAlaProIleGlnGlnGluAlaValArgAlaValValGlyGlnProProGln
LeuSerCysThrThrSerThrThrProGlnPheSerArgLysGlnLeuGluArgSerSerAlaAsnLeuProAsn

ACAGCACTTAGGTTTTCCTGTTGAGATGGGGG ThrAlaLeuArgPheSerCys...AspGlyGly GlnHisLeuGlyPheProValGluMETGly SerThr...ValPheLeuLeuArgTrpGly

#### **FIGURE 18.4**

## 45/64

LysLeuLeuGlnGluAsnLysGluGlnAlaIleThrLeuGluLysThrGlyAsn...PheTyrProGlnAlaGln ThrSerGlyIleSerValSerThrSerLeuGlyArgTyrPheHisGlyLeuGlyArgGlyLeuProLeu...Asp  ${\tt ArgLysGlyProArgGlyAsnLysGlyThrSerSer...} As {\tt nAsnSerGlnIleArgThrSerProArgLeuThr}$ Glu...Gln...ProCysPheProGlyHisSerAsnProGlySerIleProGlyValArgTyrThrIleSerLeu ThrLeuArgLeuLysAlaThrValLeuArgGluGlyArgGluAsnGlu...AsnThrGlnArgThrSerLysLys  $A la Asn \texttt{ProGlyAsnProProHisMETA} la \texttt{CysSerValAlaTyrSerLeuLysLysAsnLeuGlnLeuSerProMisMetA} and \texttt{CysSerValAlaTyrSerLeuLysLysAsnLeuGln$ LvsSerArgThr...ProIleArgAsnAlaValTrpLysAlaLeuHisAsnGln...ProCysAla...ProLys ThrAlaAsnLeuValAlaAspIleThrSerLeuAlaLysTyrGlnGlnValLeuLysThrLeuGlnGlyThrTyr Pro...GluGluGlyLysGluLeuPheHisProCysAspMETValLeuValLysSerLeuProSerAsnSerPro SerLeuAspThrSerTrpGluGlyProTyrProValIleLeuSerThrProThrAlaValLysValAlaGlyVal GluSerTrpIleHisHisThr...ValLysSerTrpIleLeuProLysGluProGluAsnProGlyAspAsnAla SerTyrSerCysGluProLeuGluAspLeuArgLeuLeuPheLysGlnGlnProGlyGlyLys...LeuLysSer  $\dots Ile {\tt ProMETAlaLeuProTyrHisIlePheLeuPheThrValLeuLeuProSerPheThrLeuThrAlaProMetalaLeuProMetalaLeuProTyrHisIlePheLeuPheThrValLeuLeuProMetalaLeuProMetalaLeuProTyrHisIlePheLeuPheThrValLeuLeuProMetalaLeuProMeta$  ${\tt ProProCysArgCysMETThrSerSerSerProTyrGlnGluPheLeuTrpArgMETGlnArgProGlyAsnIle}$ AspAlaProSerTyrArqSerLeuSerLysGlyThrProThrPheThrAlaHisThrHisMETProArgAsnCys TyrHisSerAlaThrLeuCysMETHisAlaAsnThrHisTyrTrpThrGlyLysMETIleAsnProSerCysPro  ${\tt GlyGlyLeuGlyValThrValCysTrpThrTyrPheThrGlnThrGlyMETSerAspGlyGlyGlyValGlnAspglyGlyValGlyValGlnAspglyGlyValG$ GlnAlaArgGluLysHisValLysGluValIleSerGlnLeuThrArgValHisGlyThrSerSerProTyrLys GlyLeuAspLeuSerLysLeuHisGluThrLeuArgThrHisThrArgLeuValSerLeuPheAsnThrThrLeu  $Thr \verb|GlyLeuHisGluValSerAlaGlnAsn| ProThr Asn CysTrpIleCysLeuProLeuAsn| Phe Arg ProTyr$ Val Ser Ile Pro Val Pro Glu Gln Trp Asn Asn Phe Ser Thr Glu Ile Asn Thr Thr Ser Val Leu Val Gly Proposition (Control of the Proposition Control of the Proposition Control of the Proposition (Control of the Proposition Control of the Proposition Control of the Proposition Control of the Proposition (Control of the Proposition Control of the Proposition Control of the Proposition Control of the Proposition Control of the Proposition (Control of the Proposition Control of ControlLeuValSerAsnLeuGluIleThrHisThrSerAsnLeuThrCysValLysPheSerAsnThrThrTyrThrThr AsnSerGlnCysIleArgTrpValThrProProThrGlnIleValCysLeuProSerGlyIlePhePheValCys GlyThrSerAlaTyrArqCysLeuAsnGlySerSerGluSerMETCysPheLeuSerPheLeuValProProMET  $\label{thm:letyrThrGluGlnAspLeuTyrSerTyrValIleSerLysProArgAsnLysArgValProIleLeuProIntervalIn$ PheValIleGlyAlaGlyValLeuGlyAlaLeuGlyThrGlyIleGlyGlyIleThrThrSerThrGlnPheTyr TyrLysLeuSerGlnGluLeuAsnGlyAspMETGluArgValAlaAspSerLeuValThrLeuGlnAspGlnLeu

## FIGURE 19.1

## 46/64

AsnSerLeuAlaAlaValValLeuGlnAsnArgArgAlaLeuAspLeuLeuThrAlaGluArgGlyGlyThrCys
LeuPheLeuGlyGluGluCysCysTyrTyrValAsnGlnSerGlyIleValThrGluLysValLysGluIleArg
AspArgIleGlnArgArgAlaGluGluLeuArgAsnThrGlyProTrpGlyLeuLeuSerGlnTrpMETProTrp
IleLeuProPheLeuGlyProLeuAlaAlaIleIleLeuLeuLeuLeuPheGlyProCysIlePheAsnLeuLeu
ValAsnPheValSerSerArgIleGluAlaValLysLeuGlnMETGluProLysMETGlnSerLysThrLysIle
TyrArgArgProLeuAspArgProAlaSerProArgSerAspValAsnAspIleLysGlyThrProProGluGlu
IleSerAlaAlaGlnProLeuLeuArgProAsnSerAlaGlySerSer...SerGlyArgArgProThrSerPro
ThrAlaLeuArgPheSerCys...AspGlyGly

## **FIGURE 19.2**

### 47/64

SerSerPheArgArgThrLysAsnArgProLeuProTrpArgArgLeuAlaThrAspPheThrHisLysProLys ProGlnGlyPheGlnTyrLeuLeuValTrpValAspThrPheThrGlyTrpAlaGluAlaPheProCysArgThr GluLysAlaGlnGluValIleLysAlaLeuValHisGluIleIleProArgPheGlyLeuProArgGlyLeuGln HisCysAla...ArqProGlnSerSerGlyLysValGluLysMETAsnGluThrLeuLysGlyHisLeuLysLys GlnThrGlnGluThrHisLeuThrTrpProAlaLeuLeuProIleAlaLeuLysArgIleCysAsnPheProGln LysAlaGlyLeuSerProTyrGluMETLeuTyrGlyArgProPheIleThrAsnAspLeuValLeuAspProArg GlnProThr...LeuGlnThrSerProPro...ProAsnIleAsnLysPheLeuLysHisTyrLysGluProIle ProGluLysAsnTyrSerThrLeuValThrTrpTyr...SerSerProPheProLeuIleProHis Pro...IleHisProGlyLysAspProThrGlnSerPheTyrLeuProGlnLeuArgLeuLysTrpLeuGluTrp SerLeuGlyTyrIleThrLeuGluSerAsnProGlyTyrCysGlnArgAsnLeuLysIleGlnGluThrThrLeu AlaIleProValAsnLeu...ArgIleCysAlaCysSerSerAsnAsnAsnGluGluSerAsn...AsnHis LysSerProTrpProSerLeuIleIlePhePheSerLeuLeuPhePheTyrProLeuSerLeuSerLeuHisPro LeuHisAlaAlaVal...ProValAlaProLeuThrLysSerPheTyrGlyGluCysSerValProGluIleLeu  ${\tt METProHisArgIleGlyValPheLeuArgGluProProProSerLeuProThrProIleCysProAlaThrAla}$ IleThrLeuProLeuPheAlaCysMETGlnIleLeuIleIleGlyGlnGluLys...LeuIleLeuValValLeu GluAspLeuGluSerLeuSerValGlyLeuThrSerProLysLeuValCysLeuMETGlyValGluPheLysIle ArgGlnGluLysAsnMET...LysLys...SerProAsnSerProGlyTyrMETAlaProLeuAlaProThrLys Asp...IleSerGlnAsnTyrMETLysProSerValProIleLeuAlaTrp...AlaTyrLeuIleProProSer LeuGlySerMETArgSerArgProLysThrLeuLeuThrValGlyTyrAlaSerPro...ThrSerGlyHisMET PheGlnSerLeuTyrLeuAsnAsnGlyThrThrSerAlaGlnLys...ThrProLeuProPhe.....AspLeu LeuPheProIleTrpLys...ProIleProGlnThrSerProVal...AsnLeuAlaIleLeuHisThrGlnPro ThrProAsnAlaSerGlyGly...LeuLeuProHisLys...SerAlaTyrProGlnGluTyrPheLeuSerVal ValProGlnProIleValVal...METAlaLeuGlnAsnLeuCysAlaSerSerHisSer...CysProLeu... ProSerThrLeuAsnLysIleTyrThrValMETSerTyrLeuSerProAlaThrLysGluTyrProPhePheLeu LeuLeu...GluGlnGluCys...ValHis...ValLeuAlaLeuAlaValSerGlnProLeuLeuSerSerThr ThrAsnTyrLeuLysAsn...METGlyThrTrpAsnGlySerProThrProTrpSerProCysLysIleAsnLeu ThrPro...GlnGln...SerPheLysIleGluGluLeu...ThrCys...ProLeuLysGluGlyGluProVal

#### FIGURE 20.1

## 48/64

TyrPhe...GlyLysAsnAlaValIleMETLeuIleAsnProGluSerSerLeuArgLysLeuLysLysPheGlu
IleGluTyrAsnValGluGlnArgSerPheGluThrLeuAspProGlyAlaSerSerAlaAsnGlyCysProGly
PheSerProSer...AspLeu...GlnLeu...TyrCysTyrSerSerLeuAspProValSerLeuThrSerLeu
LeuThrLeuSerLeuProGluSerLysLeu...AsnTyrLysTrpSerProArgCysSerProArgLeuArgSer
ThrAlaAspProTrpThrGlyLeuLeuAlaHisAspLeuMETLeuMETThrSerLysAlaProLeuLeuArgLys
SerGlnLeuHisAsnLeuTyrTyrAlaProIleGlnGlnGluAlaValArgAlaValValGlyGlnProProGln
GlnHisLeuGlyPheProValGluMETGly

#### **FIGURE 20.2**

### 49/64

A la ProSerGlyGluGlnArgThrGlyHisTyrProGlyGluAspTrpGlnLeuIleLeuProThrSerProAsnLeuArgAspPheSerIleTyr...SerGly...IleLeuSerArgValGlyGlnArgProSerProValGlyGln LysArgProLysArg.....ArgHis...PheMETLys...PheProAspSerAspPheProGluAlaTyrArg ValThrIleAlaLeuLeuSerArgProGln...ProArgGluTyrProArgArg...ValTyrAspIleThrTyr ThrAlaProGluGlyHisSerProGlnGlyArgSerArgLys...METLysHisSerLysAspIle...LysSer LysProArgLysProThrSerHisGlyLeuLeuCysCysLeu...Pro...LysGluSerAlaThrPheProLys LysGlnAspLeuAlaHisThrLysCysCysMETGluGlyProSer...ProMETThrLeuCysLeuThrGlnAsp SerGlnLeuSerCysArgHisHisLeuLeuSerGlnIleSerThrSerSer...AsnIleThrArgAsnLeuSer LeuArgArgGlyLysArgThrIleProProLeu...HisGlyIleSerGlnValProSerLeu...PheProIle ProArgTyrIleLeuGlyArgThrLeuProSerHisPheIleTyrProAsnCysGly...SerGlyTrpSerGly ValLeuAspThrSerHisLeuSerGlnIleLeuAspThrAlaLysGlyThr...LysSerArgArgGlnArg... LeuPheLeu...ThrSerArgGlyPheAlaProAlaLeuGlnThrThrThrArgArgLysValThrLysIleIle AsnProHisGlyProProLeuSerTyrPheSerLeuTyrCysSerPheThrLeuPheHisSerHisCysThrPro SerMETProLeuTyrAspGln...LeuProLeuProArgValSerMETGluAsnAlaAlaSerArgLysTyr... CysProIleVal...GluSerPhe...GlyAsnProHisLeuHisCysProHisProTyrAlaProGlnLeuLeu SerLeuCysHisSerLeuHisAlaCysLysTyrSerLeuLeuAspArgLysAsnAsp...Ser...LeuSerTrp ArgThrTrpSerHisCysLeuLeuAspLeuLeuHisProAsnTrpTyrVal...TrpGlyTrpSerSerArgSer GlyLysArgLysThrCysLysArgSerAsnLeuProThrHisProGlyThrTrpHisLeu...ProLeuGlnArg ThrArgSerLeuLysThrThr...AsnProProTyrProTyrSerProGlyLysProIle...TyrHisProHis TrpAlaPro...GlyLeuGlyProLysProTyr...LeuLeuAspMETProProProGluLeuGlnAlaIleCys PheAsnProCysThr...ThrMETGluGlnLeuGlnHisArgAsnLysHisHisPheArgPheSerArgThrSer CysPheGlnSerGlyAsnAsnProTyrLeuLysProHisLeuCysLysIle...GlnTyrTyrIleHisAsnGln LeuProMETHisGlnValGlyAsnSerSerHisThrAsnSerLeuProThrLeuArgAsnIlePheCysLeuTrp TyrLeuSerLeuSerLeuPheGluTrpLeuPheArgIleTyrValLeuProLeuIleLeuSerAlaProTyrAsp HisLeuHis...ThrArgPheIleGlnLeuCysHisIle...AlaProGlnGlnLysSerThrHisSerSerPhe  ${\tt CysTyrArgSerArgSerAlaArgCysThrArgTyrTrpHisTrpArgTyrHisAsnLeuTyrSerValLeuLeu}$ GlnThrIleSerArgThrLysTrpGlyHisGlyThrGlyArgArgLeuProGlyHisLeuAlaArgSerThr... LeuProSerSerSerProSerLysSerLysSerPheArgLeuAlaAsnArg...LysArgGlyAsnLeuPhe

#### FIGURE 21.1

# 50/64

IlePheArgGlyArgMETLeuLeuCys...SerIleArgAsnArgHis...GluSer...ArgAsnSerArg
SerAsnThrThr...SerArgGlyAlaSerLysHisTrpThrLeuGlyProProGlnProMETAspAlaLeuAsp
SerProLeuLeuArgThrSerSerSerTyrAsnIleAlaThrProLeuTrpThrLeuTyrLeu...ProProCys
...LeuCysLeuPheGlnAsnArgSerCysLysThrThrAsnGlyAlaGlnAspAlaValGlnAsp...AspLeu
ProGlnThrProGlyProAlaCys...ProThrIle...Cys.....HisGlnArgHisProSer...GlyAsn
LeuSerCysThrThrSerThrThrProGlnPheSerArgLysGlnLeuGluArgSerSerAlaAsnLeuProAsn
SerThr...ValPheLeuLeuArgTrpGly

### **FIGURE 21.2**

### 51/64

TTGGTCTTAAGAACACAAATGATATGGCTCCAATGACTGGAGGAACACCAGGGTCCTTGG TCTCACGCTGATTTAGATAAAACGACTGTCAGGCCTCTGAGCCCAAGCTAAGCCATCCTC CCCTGTGACCTGCACGTATACATCCAGATGGCCTGAAGTAACCAAAGAATCACAAAAGCA GTGAAAATGGCCTGTTCCTGCCTTAACTGATGACATTCCACCATTGTGATTTGTTCCTGC CCCATCTTAACTGAGCGATTAACCTTGTGAAATTCCTTCTCGTGGCTCAAAACCTCCCCC <u>ACTGAGCACCTTGTGACCCCCGCCCCTGCCCCTAAGAGAAAACCCCCTTTGATTATAATT</u> TTCCACTACCCAAATCCTATAAAATGGCCCCACCCTATCTCCCTTCGCTGACTCC **TTTTTCGGACTCAGCCCGCCTGCACCCAGGTGAAATAAACAGCCTTGTTGCTCACACAAA** GCCTGTTTGGTGGACTCTTCTCACACGGACGCTCATGACATTTGGTGCCAAAACCTGGGA TAGGAGGACTCCTTCAGGAGACCAGTCCCCTGTCCTTGCCCTCACTCTGTGAGGACATCC ACCTACAACCTTGGGTCCTCAGACCAACCAGCCCAAGGAACAGCTCACCAATTTCAAATC <u>AGGTAAGCAGTCTTTTCACTCTTCTCCAGCCTCTTTTGCTACCCTTCAAACTCCCTCT</u> CTCACTACCCTTCAATCTCCCTGTCCTTCCAATTCCAGTTCTTTTTCATCTCTAGTAGAG ACAAAGGAGACACATTTTATCCATGGACCCAAAACTCCAGCACCAGTCACGGACTTGGGA TCTGTGTCTCTACCTTTCTCTTTAAACTTACCTCCTTCACTATGGGCAAACTTCTGCCCT CCATTCCCCTTCTCCCTTAGCCTGTGTTCTTAAAAACCTAAAACCTCTTCAACTCA CACCTGACCTAAAACCTAAATGCCTTATTTTCTTCTGCAACACTGCGTGGCTGCAGTACA AACTTGATAATAGCTTTAAATGGCCAGAATATGGCACTTTCAATTTCTCCATCCTACAAG ATCTAGATAATTTTTGTGGAAAAATGGAAAAATGGTCTGAGATGCCTGACGTCCAGGCAT TCTTTTACACATTGGTCCCTCCCTAGTCTCTGCTCCCAATGCGACTCATCCCAAATCTTT TCCTTTGCTACAGACCCATCTGAACTCTCCCCTCCTCCCCAGGCTGCTCCTCACCAGGCC GAGCCAGGTCCCAATTCTTCCTCAGCCTCTGCTCCCCCACCCTATAATCCTTTTATCACC TCCTCTCACACTCAGTCCGGCTTACAGTTTCGTTCTGTGACTAGCCCTCCCCCATCT <u>GCCCAACAATTTCCTCTTAAAGAGGTGGCTGGAGCTAAAGGCATAGTCAAGGTTAATGCT</u> CCTTTTTCTTTATCTGACCTCTCCCAAATCAGTTAGCGTTTACGCTCTTTTTCATCAAAT ATAAAAACCCAGCCAGTTCATGGCCCATCTGGCAACAACCCTTACAGGCTTTACAGCCCT <u>AGACCCTGAAGGGTCAGAAGGCCGTCTTATTCTCAATATGCATTTTATTACCCAATCCGC</u> TCCCAACATTAAATAAAGCTCCAAAAATTAAATTCTGGCCCTCAAACCCCACAACAGGAC TTTGAGTTGCAATTCCTTGCCTCAACTCTGAGAGAAACCCCAGCCACATCTCCAGCAAAC AAGAACTTCAAAACACCTGAACTGCAGCCAGCCAGGCGTTCCTCCAGGACCACCTCCCCCA <u>GGATCTTGCTTCAAGTGCCGGAAATCTGACCATTGGGCCAAGGAATGCCTGCAGCCCAGG</u> <u>ATTCCTCCTAAGCCACGTCCCATTTGTGCAGGACCCCACTGGAAATCGGACT</u>GTCCAACT TTCCCAGATCTTCTCGGCTTAGCAGCTGAAGACTGACACTGCCCGATCACTTCAGAAGTC CCCTGGACCATCACGGATACTGAGCTTCAGGTAACTCTCACAGTGGAGGCTAAGTCCATC CCCTGTTTAATCGATACAGGGGCTACCCACTCCACATCACCTTCTTTTCAAGGGCCTGTT TCCCTTTCCCCCATAACTGTTGTGGGTATTGACGGCCAAGCTTCAAAACCCCTTAAAACT <u>ACCTGCCAGTTCCCTTATTAGGCCGAGACATTTTAACCAAATTATCTGCTTCCCCGACT</u> <u>ATTCCTGGCTACAGCCACATCTCCTTGCCGCCCTTCTTCCCAACCCAAAGCCTCCTTCA</u> <u>CTGGCAACCGATCACACGCCCATTACTATCCCATTAAAACCTAATCACCCTTACCCTGCT</u> CAATGCCAGTATCCCATACCACAACAGGCTTTAAAGGGATTGAAGCCTGTTATCACTTGC

## 52/64

CTGCTACAGCACGGGCTTCTAAAACCTATAAACTCTCCATACAATTCCCCCATTTTACCT GTCTAAAAACCAGATAAGTCTTACAGGTTAGTTCAGAATCTGCACCTTATCAACCAAATT **GTTTTGCCTATCCACCCTGTAGCACCCAACTCGTACACTCTTTTGTCCTCAATGCCTTCC** CCCACAACTCACTATTCCGTTCTTGATCTTAAAGATGCTTTTTTCACTATTCCCCTGCAC CCCTCATCCCAGCCTCTCTTTGCTTTTACCTGGACTGACCCTGACACCCCATCAGTCCCAG <u>GCTCTTTCTCATGATTTACTTTCTTTCCACCTCTCTGCTTCTCACCTTATTCAATATATT</u> <u>GATGACCTTCTACTTTGTAGCCCCTCCTTTAAATCTTCTCAACAAGACACCCTCCTGCTC</u> CTTCAACATTTGTTCTCCAAAGGATATCGGGTATCCCCCTCCAAAGCTCAAATTTCTTCT CCATCTGTTACATACCTCGGCATAATTCTTCATGAAAACACATGTGCTCTCCCTGCCAAT <u>TGCGTCTCCAACTGATCTCTCAAATCCCAACCTCTTCTACAAAACAACAACTCCTTTCCC</u> TCCTAGGCATGGTTGGATACTTTTGCCTTTGGATACCTGGTTTTGCCATCCTAACAAAAT CATTATATAAACTCACAAAAGGAAACCTAGCTGACCCCATAGATTCTAAATCCTTTCCCC ACTCCTCTTTCCATTCCTTGAAGACAGCTTTAGAGACTGCTCCCACACTAGCTCTCCCTG TCTCATCCCAACCCTTTTCATTACACACAGCCGAAGTGCAGGGCTGTGCAGTCGGAATTC TTACACAAGGACCGGGACCATGCCCTGTAGCCTTTTTGTCCAAACAACTTGACCTTACTG TTTTAGGCTCGCCATCATGTCTCCATGCGGTAGCTTCCGCTGCCCTAATACTTTTAGAGG <u>CCCTCAAAATCACAAACTATGCTCAACTCACTCTCTACAGCTCTCACAACTTCCAAAATC</u> <u>TATTTTCTTCTCACACCTGACGCATATACTTTCTGCTCCCCGGCTCCTTCAGCTGTATT</u> CACTCTTTGTTGAGTCTCCCACAATTACCATTCTTCCTGGCCCAGACTTCAATCTGGCCT CCCACATTATTCTGGATACCACACCTGACCCTGATGATTGTATGTCTCTGATCTACCTGA CATTCACCCCATTTCCCCATATTTCCTTCTTTTCTGTTCCTCATGTTGATCACATTTGGT TAGAATCTTCCACATCCATCATTGAGGCTACTGCTCTGCCCCCCTCCACTACCTCTCAGC AAGCCGAACTGATTGCCTTAACTCGGGCCTTCACTCTTGCAAAGGGACTACACGTCAATA TTTATACTGACTCTAAATATGCCTTCCATATCTTGCACCACCATGCTGTTATATGGGCTG AAAGAGGTTTCCTCACTACGCAAGGGTCCTCCATCATTAATGCCTCTTTAATAAAAACTC TTCTCAAGGCTGCTTTACTTCCAAAGGAAGCTGGAGTCACACACTGCAAGGGCCACCAAA <u>AGGCGTCAGATCCCATTACTCTAGGAAATGCTTATGCTGATAAGGTAGCTAAAGAAGCAC</u> <u>CTAGCGTTCCAACTTCTGTCCCTCATGGCCAGTTTTTCTCCTTCCCATCAGTCAT</u>TCCCA  $\tt CCTACTCCCCCATTGAAACTTCCGCCTATCAATCTCTTCTCACAAAGGCAAATGGTTCT$ TAGACCAAGGAAAATATCTCCTTCCAGCCTCACAGGCCCATTCTATTCTGTCATCATTTC <u>ATAACCTCTTCCATGTAGGTTACAAGCCACTAGTCCACCTCTTAGAACCTCTCATTTCCT</u> TCCATCGTGGAAACATATCCTCAAGGAAATCACTTCTCAGTGTTTCCATCTGCTATTCTAC TACCCCTCAGGGATTGTTCAGGCCCCCTCCCTACACATCAAGCTCGGGGATTTGC CCCTGCCCAGGACTGGCAAATTGACTTTACTCACATGCCCTGAGTCAGGAAACTAAAATA CCTCTTGGTCTGGGTAGACACTGTCACTGGATGGGTAGAGGCCTTTCCCACAGGGTCTGA GAAGGCCACTGCAGTCATTTCTTCCCTTCTGTCAGACATAATTCCTTGGGTTGGCCTTCC <u>CACCTCTATACAGTCCAATAACGGAGCAGCCTTTATTAGTCAAATCACCTGAGCAGTTTT</u> GGTAGAATGGACTAATGGTCTTTTAAAAACACACCCCACCAAACTCAGCCTCCAACTTAA AAAGGAGGATAGAGCCCAAAAACTCGCAACCAAGCTAGTAATTATGCTGAACCCCCTTGG GCACTCTCTAATTGGATGTCTTAGGTCCTCCCAAATCTTAGTCCTTTAATATCTGTTTTT CTCCTTCTCTTATTCGGACCTTGTGTCTTCCGTTTAGTTTTTCAATTCATACAAAACCGC ATCCAGGCCATCACCAATCGTTCTATACAATAAATGCTCCTTCTAACAACCCCACAATAT <u>CGCCCCTTACCACAAAATCTTCCTTCAGCTTAATCTCTCCCACTCTAGGTTCCCATGCCG</u> CCCATAATCCCTCTGAAGCAGCCCTGAGAAACATAGCCCATTATCTCTCCATACCACCC 

**AAGAAGACAGCAATGTCAGGCCTCTGAGCCCAAGCCATCATATCCCCTGTGACCTGCACA** TATACATCCAGATGGCCTGAAGTAACTGAAGAATCACAAAAGAAGTGAAAATGGCCTGTT CCTGCCTTAACCGATGACATTCCACCACTGTGATTTGTTCCTGCCCCACCTTAACTGAGC **AATTAACCTTGGGAAATTCCTTCTCCTGGCTCAAAACCTCCCCACTGAGCACCTTGTGA** CCCCTGCCCTCCACTACCCACCCAAATCCTATAAAATGGCCCCACCCCATCTCCCTTAG CTGACTCCTTTTTTGGACTCAGCCCGCCTGCACCCAGGTGAAATAAACAGCCTTGTTGCT <u>CACACAAAGCCTGTTTGGTGGACTCTCTTCACAGGGAC</u>GGGGGTGACAACAACACGGACA CCTGTACAGACACAGAGGGGGGGCTCCAAGCCGAGAGAAACCCCATGTGCAGTG GAAAAGTGGTTGATTATACTGGGAGGCTGGAGGAGGCGGTGTCTGATTTGCACAGGGCCC AGGGGATTGGGTTGACCAGGTGTATCATTCATGTACCCCGCAAAAAACCTGGCCCTCCCA CCTCAGCCCTTTAATATGCAAATGTGGGTTGCCATGATGTTCTGAAAACACATGAATTAT CTGGAGGGGCCATGACACTTGGTACATGTGCTGACAAGAAGAGGGTGGGAATCGCCATG  ${\tt GTGGCCATGTTGGGTGGACCTAGTTTTTAATAGCCTGCATTTGCATATCAAAGTTTGCTG}$ GCCTGGCTCTTTAAGCTGTCTTTTCTGTTAGAAAAGGAATGGTTTGGAATGGGTGAGGGT TGCTTCTTATTACAAGAAAATTTCCAAAAACCTTTACTCTTTCTAGCTGCCAAAAAACTA TTTCTTAATAACTTATGTATTACCATAATTAGGCAGCACCAAAGATCCCTGCAGGTCAGA CCACTGCAATTAACATGCTGGCTTTACTGCTGATTATGGTAGCTGCATCCACCTAGCCTC TCATATTGCAACTGCCTGACCTCTGCCACCCCACGAGCCACTTATCCCCCACTTATAATCA GCCCATTCGATTGTAACATCTGCCACTTATTCCCGACGTTGTGGTATATCCTATAGATG AATTCATCAACATCCATTCCAACACCACCTCTCTTGCCTTCCTATACTCTCTGGAGAGT GAATTACTGAGTCACATGATCTTCACTGCAGTCATTTGTGGCTATGTGACATAGTTCTGG 

#### **FIGURE 22.3**

## 54/64

GATCTCTTGATCCCAGGAGGTCAAGGCTGCAATGAGCTAAGATCAAGCCACTGCATTCCA AGGGCCTTTGACCACTCTTGAGTAGAAGACTCGAGAAGAACAAAGTAGAAGGCCAGAGAA AACACACACACACACACACACATCTGGAATGAAAAAAACATAATGCATTTGGTTTCT GGTTCCTTAGGCTGTTATGGAACAACCAAAGAACATTATTTTGGTTTCTGAGGTCAGAAC TATTTTATTCCCCTCAAGCACACTATGCTTATGGTTTGAGGGAGAATGAGAAATAGGAAA CTAGGAACAGGCTGAAATGGTCTAATCTTGACCATCTAATTCTGCAGTGTCTTATTCTCA TTCTAAAAGAGAATGGTTATATTCGCTGTTCTAGCATAAAAAGTAATGATAAAAATAAAA GATCCCGTATTACCAGACAATAATCCCCTAGACTGTTTTAATGCTTGGTTGAGTATTTGC TTATGATCTCAGACTTTAAAAGATGGTCTCCCCCTATGGTGAAGCTTGTTAATTATGTAG GCATCATTAATGTCTGTTTACCTATCAAAATTTTATCATTGTTAGTTGTATTACTACTTG ACAGTCCAATTTATTTAATTGAAAAGATTGGTTAACATTTTATAGTCAAAGTAATTGTTT CCTGTGTTTTTCCTGTTTAG<u>GTTATTGGAGTGATGAGTAAAGAATACATACCAAAGGGC</u> ACACGTTTTGGACCCCTAATAGGTGAAATCTACACCAATGACACAGTTCCTAAGAACGCC **AACAGGAAATATTTTTGGAGG**GTAAGTAAGGGAAATTTCTTCAGACCCATTAAATGTTAG GAAAAAATGGAGCTAAAAGAGCTGGGTGGCTCACCTTTCTCATCCTGTGCTGAGAAATGC TGGGGCTCACCCATAAGTATCCAGCATCCCCATGGACACAGGGAATTCTGAACAAATGTG ATGAAACCGATGAAATGTCTGGCCTGTAGGTGGTTAGTGATGGAGATACGGGCTATATGT GAATCTTGATTTTTGCAATTCATTAGAGCTTTGTAATGAAAGGAAACAGTTTGTTGCTTG CTTTAAGGATAGGTTCATTTGCATTTCTCCGCAAGGAAGTAGTAATGAGTTACCAAGCCT TAGATTTCACCCCTTTTTGATTTCTTGCTGACTTAACTTTAATTGAATGGAAGAGTTATC ACAAATGAATTATCTTTTTGGTTTTTTTTTTTTTTGGGATGGAGTCTCACTCTGTCACCAG GCTGGAGTGCAATGGCATGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCAGGTTCAAGCAA TTGTCCTGCCTCAGCCTCCGAGTAGCTGGGACTAAGGTGCGCGCCACCATGCCCAGTTA ATTTTTGTATTTTAGTAGAGACGGGGTTCCACTATGTTGGCCATGATGGTCTCGATCTC TGGACCTCGTGATCCGCCCACCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTACAGGCAAGAGCCA TAGCTGGAAGATGGGTTGAGGGGAATGGAGGACCACAGAACTAGTCCTATTTAAATACAT GTGCATGGTAAAATGATTCCATTTGACAATAGGTTAATTATCTCATAGCATAAGGAAAAT CAGTACAATTTCCTTTGCTATATTAGGGTTAGAAAGGCCCCCAGAGGTGAACCAATTAGA TGGAATCCTTGAATAAAACACTGGATTAGCAGTGAACAGAAAAAAGTCAGATTGCTTTCC TTCTTCCCATAGATGTCTCAGGGATATTTAGTTTCCTCAGAAGATAAAGAATTTAGTAAG CGTTTTTTGTGCATACTTACATGAAATGTACATTATTTGAATTCTTTAAAAAGAAACAG CTGCATGATAACAAAAATTGTGTTATGCTTGCTTTAGCTGGTATTTTTGCCTAGAACGAT TATATCGTTCGGACAAGAAGCTATTCCTAAGAAACAATATTTTTAATCCAGGAAGTTTTT CATTTTTAGAAATTTATCTTACTATTTCCCAAGCAAAAGAGGGTAGTTACAGATTCACTA AGAATCATGTGCTCACAATTTTTATTTAATAATTATTCCTCCTTAAAATATATTAATCAC CTGACTTACAATGGTGGAACCATGAGTGCATTTTTGCCTTTATTGTCAATAACGTCTTCT CAGAAGTGAGCCACAAAGGTGCATAGTTCTTGGAGTTAAAGGTCTGAATTAAGACAATCC AGCATAAGTCTCATTAATGTGTGATTATTTTGAGAAAAGGCAAGAAGTACCTAAGAATCT TTCCTTGGGAGGATTTATTTGAATCAGTCTTTCACATGCAAAGGATATTGTAGAACATCT TACACTGCCAAAGAAGGATGTTCAAGTTGAGAAACCAGTGACATTTCTTGTAACTGTAC TATGAATCAGCGCATTTTAATCTTCTAGATAATATATGGAAGTGCAGGAAGGTGGTAGGA CATTGCTGTTTTTAAATGAGGATACAGTAAATTGCAGTCCGAGGAAGGCTAACTGGAATC AACATACCCGTAGCTTTAGAAAGCAGTTTCCGCACCAGCGAAGAGTACAAGAGCGATGGA 

#### **FIGURE 23.1**

## 55/64

GCAGAATTCACCCAGCCTTGTTCCATTTTCTCTTAACAAAACACACCGCAAAAGCTCTCA CAAGCTGCTTTGATGAAGCCACATGTATTTCCCCCTTCACAATTTACAGGAAGTTACTCT TAAAAGAAAGTGATTCTGGTGTTTACCGCCTGTGTTAAAGGGACAGAGTTCCTTTTTATT TCTGATAACGTTTGAGCGAAATACAGAAACTATCTGTAGACTAGCATAGTCGGTACGTGA GTAAGGAAAAGCAATAACCTGCTGTCCGGTGAGCACAAAATTCCTGCTACGAACAGTGCC TTACTGCTGCTTGGAGACTGCAAGTCGCAGATCACACTAGGTATTGACTGATTGTATAAG GAAATTTCTTAAAGTCTAAAGTAAAGGTGGTACCTCCTAAAAAAGAGGGGAAGAGAGAAAA CTTTGTGTGGAAGGATAAGGAGTGTTTTATAGTTTCAGTAAGAGTGTACGTTTTAATTT TTCTTCTTCCTCTGCCAAGTAGCCTGAGTGCATCTGTTATCCAGAAGTAGTA TTACTCTAGGACAAACTTCAAATTCTTCATTCTGCGTTGCCTTTAAGGAACAACATACTT CCTCCTCCAGATAAGGGGTTCCCTTCCCTCCTTTGCATTGAAAGGAAAGTGCAAGTCTG GACATGTTATCAAGAGGAAAAGTGACTTCTCAGTAATAGACTGTCAAATTCGGGCTGCT ACAAAAAGGCAAGGTTCCAAGTATTCATATGAACAAGTGTTACTTTAGGACTTGGAGGGT TGGGGGTGGAGATGTTTGCATAGTTGAAGCCTTGGGCGGGGTGTAGGAAACGGCGAGT ACAGAGGCCATAGAAAAAGCTAAGACTCAGTTTGACGTCGTCAGCCGGCTTGGTCTTCTA CCCAGTGACTCAAAGCACTAAAAGTCAGCATAATCGGAACTGAAGTCAGTAGCATCGCCC ATTTGCCATTCACTGCAGTAGCAAAAGTAGTACTCTGTGGTGGGTTAATCGGTTTGAGGC AGCTCCTTAAATGAACATTTGTGTTTCATTTTTCTGTTATTTTCCCGAACATGAAAAGAC GATAAAACTGAAATGGAAAAGGTAACTGACAAAAGTGTGCCTTACCTGTTTCCGCCCTGA TTTCTGCTGATTCAAGACTATTCTGGCTAAACTGATTGGATTCTTTTTCTAACTAGGCAG TAGGGGATCAGAAATCACACACGGTACCGGCTGTGTTTATTCTGAGAGGTGCTGGGGAGC TTTGGGTCTGACTTCCTTTTACATGCCTGTCTTCTCTTTTTGGACAGATCTATTCCAGAGG **GGAGCTTCACCACTTCATTGACGGCTTTAATGAAGAGAAAAGCAACTGGATGCGCTATGT** <u>GAATCCAGCACACTCTCCCCGGGAGCAAAACCTGGCTGCGTGTCAGAACGGGATGAACAT</u> <u>CTACTTCTACACCATTAAGCCCATCCCTGCCAACCAGGAACTTCTTGTGTGTATTGTCG</u> <u>GGACTTTGCAGAAAGGCTTCACTACCCTTATCCCGGAGAGCTGACAATGATGAA</u>TCTCAG TAAGTGGATTACAGAACAAAAAAATAAAAAATGCCAGTAATGTCGGTTCTGCCCCTTTGA ACTAATAACATGTTGTTAATTATACGGCTTTGTCATGTGTTGGATGAAGTAGGTGGCTT AAGCTAGGGACTAGGAAGAGGGAAAAACATTTTTTGAGTCCCTATTAACTATTAGGAAACT TGATCATTTAAAAGTATATATATATATGAGGAGCTACCTTGAGTTTTGAATTCAGGATGT TACAGGAAGAAATATATGTCCAATTCTAATTTATCCAAAAGCAGTTGGGAGAATTACAGG GATTGGTCCAGACATGCTGCGTATGCAAGGTATAGCCCTCATCTGTGGTACTTTGGCAGG GCTTAGACTGCATCAAAATATTTATAGATGTACATTTGAGTGTACAGTTAGGATCTGATG TGGAACATTGTAAGATCATTGCTAGAAAAACTTTGTCATAATTTTTCAATATTATTCTAA GTGAATAACCGTAAAGATTTTACATCTTAGCTTCCTTACAGTAAAAAAACTATCTG ATCTCTTGATCAGTATTATAGTAGCCACCTATCACTTTATCTTAACAAATTCTCAATTCC GCAGAGGGCTGCATCATTTTGGTCATTCTCAAGTGATCTCTTTGAGCAATTTAAGAATTG CCATAAGATTCTAACCTCTGCTGTAACTATGGTTGTGTTCTTGGTTAGACCACTAAAT CTTATTAGCAGTTTTAAAAATTATTCCTTTTGGTTTAGAAGTTAAGACTAAATGCTGAAG TTTTTGTAACTTTTGGTTTTGATATCATTTCAAACTTAAGAAAACATTTGAAGAAAAGGA CAAAGAATTTCCACTTACCCTTTACCCAGGTTTACCAGTTATTGATAAGTATATCCATTT GCTTTACCAGAAGGCTAACTTGTTTTAGTTCTCATTTTCACCTTTGAGACATTTGGAATA AATATCAATGTTAACATAAATTGGAATTTTGACTTTGATTTTAGGACCAATGAACAAGCC TTCATTTTACTTGATCTCCCTTAAGATTGCAAGATTGTGTTTTGCAGTTTTTCTGAAAATC TGGGGCTATAAAAGCATCAGGACCTCCCCGTAGGGGAGGTCGTGTTTTGGGGTCCTTA CACAACAGGTTACCCTTGAGCTTCAGGAAAAGAACTGGCTCTCAGTTCCCCAGTTCCAGC TTAATGGGTCTAATTAGGTCCTGACCAAAAAGGTGGCAGTTCTTTTCCCTCATGTCTCTT CAGCGCTCCCGAGACTCTGGAGACTCTGTCATATCCCTAGGGCTGAGCCTCCCAGGAAC CATTCGGCTGTTGTGGCATCTGTGTATGCCATGCCCAGTGCTGAGGACCTAGTAACAAAC

PCT/FR99/01513 WO 99/67395

# 56/64

GACAAATGCACAGGCACAGTGGCATTTTTGTGGAACTCGTATTCCAGCTGTGCGTCTCAG AAGAAGCGCACAGCTCCCTCGGCTTTCTTAACATAGTGAGCCACTTCCACTTAAGGGT CTCCTTACATTCCTTGAGTTTAATCATTCATGGATTCAGAGGAAAGTCTTTTGATTTTTG GAAACTTTTTTGCATGCTTCCCGCACCCTGTGCCAATCAAGGGAAGGGTTTAAAGGCCTG GCGTTTTTATTCCTCAAAGAAAGGTTTTGCACAGTATTTTAAGGTTCAAGTGCTTCTACT TATTTATGCAGTATGTCCCCTTTTATTTTGGCAGAATTTTTTCTAAATGGTGGTTTAACA TTTTCAAGCACATTTCATTGTCCAATATTCATAGTAAAGAATGAGAGTTAACAATAACCA GTCACATTAAAACAAGATTCCTGCTGCCAGTTGTGAAACCGGTTGTCTTAGGCGTGGCAG  ${\tt CTGATGATTGAGACTGTGATCAGGAAAATTTCCACTATTTCATCAGGCCTAATAGGTAGA}$ AGAATCTCCATGAGGGCTTAAATGGCAGTGATGGTTCAGGCGGTAGAGTTTGGAGAAGAA GGGATTTGAAACAAACCAAAGGAAAGAAAAGTAAGTAGCCAGAAATCACAAAATGGCATT TTTCTAAAAACAAAGGAAAAGGAATAAAAGAACTAATAAGTTTGAAACCCCTACCCCTCC CAGTTGACCAAATTATAGACTTCTAAATGTTAATCTGCTTTCTCAGTTTCAGTTGAAAAG TTATAGATCGAAAATGTGAGTCGGCATAATTAAGCCATTCGGAGTCTTCAGAAGCAGTTC ACTCTTGAAATGACTCCGTCCGCCTACAGCCATTTAAGATTTCAGAACAAAAACAGATCT TGATTTTCTTTTTCATGTTAACTCAAGCTGTTGCTGAGTGGGAGAGTCAGAAATGACACC AGCTCCACTGATTACTCAGCTGCTGAAGGATGATTTTTTAAAATGCACCTTTACTGTATA TGGACTTCCTAATTTCCACCTGTAGAGCATCTTAGGGAGGCTAACATGTCACTCTGGATG TTCTTTTAGAATAAGATGCAAATCTATTTTTCTGAAGGCATTAGAGATAGCAAACATTTA  ${\tt TTGTGAGTTTACTATACTAGGCACTGTGCTAAGTGTTTTGCATAGAAAGTTTAAAAATT}$  ${\tt CTGGCTTTTTGTTGGCCCAATCATAAGTTTCATATCAGTTCAACATTCAAATTATATTA}$ AGGTACTTAAGAAGAATCCCTGGCTAAATGTGAGGGGCAGTGCCACAGATGGACTGAAAC TTTATGCTTATTGCACATTTATGCTATTATTATTTGTTGAATTATAGAACCAAGGGAGTG TGGAAGCCACTGGAAAAAATATGAGACTTAGATACATAATTTGAGTAAAAATGGCTCAAA GTCATGAGGGTAAAGTTTTTTGTATTTCCATTTTATTCGAGCGGCATCGTTTTTAAAAAT TCCTTCCTGTGGCTGTGAGATGCCTTGCCTATCAGTTTTCAAGCTTAGTTGTCTTTCTCA AGAAATCCCTCTCCCTCAGCAAGCTTTCCATCACGGCCCCCCCGTCAGCATCTTCCCTGA TAGCGTTCTTCTCTGTGTTTATTCTGGGGCTTCAGGCTCGCCCAGGAGGAACTGATAACC GCTGGCAGGAGATAACATTCTCTAAGGGGCTCTCAAATTGGAATCGAATCCCTCAAGCCA GTCAGCCTAGAGAATACATTTAAAGGGTTCAGTTCTGGAGTTTCACAGAGTTCATTTCTA GACCTATCAGATAGCAAGTGTGGAGTTCTTTCTCAACTAAATTCAAGCAGAGACATTTTT TAGACGATGAAGGATATTTGCACAAAGGCTTCAGCATGATCCCCCAAACCTGCTGCCTCT GAAGGCATCTCCACACATTGACAGCCAATGCCTTCAGTGCGTTCCTAGGGCAGGTGTCCT GGCTTGAGTGACTGTCCTCCAATAATCAGAGCTCAAACTAAACATCGTATGTTTTACTTT TGGTTTCCAGGCAAGGCTGAGCAGGGAATTTTCAGTTTTCCCTGCCCAGATGGGTGTTTT  ${\tt CTAGAACTGTCCTCATTGCTGCTGTTCCTAAATAGTATCTTTACCAAGTAATAACGTGCC}$ GTCTTTGGGAATAAGTGCTTTCCTCTTAGCCTGTTCTGTTTTCTTGGGTGCGCTAAGTAA TTGAACTGGCTCAGGAAGTACCTATTGTGGTTTGGCAGAGGTGACTGTCACGCCTTGTGA  ${\tt CTCCAGGGGCCAGCACTGCTGGGATCCTGGCTAGACCAGACCAGAGCCTTGGTGAAGTGCT}$ TAGGCTGTCTGCACATCGCGAGGAAGGTGGTATTCACTTCGCTAAGCTCCTTGGCATAGG CAGTTTGAACAGGGCTTTATCAAATTCGTATTCAACAAGAGTAGAAGCGAAAATTGATGA  ${\tt CTGTGTATTACTTGAAATGAGTCTTAATCTTTCACATTTAGTTCTCAGGGTATGCTGATT}$ TCCTTTAGGTAAACCATGAACATCAGAAAGACTTTTATTAACCTATGACAGGGTCCCCAC

AGAGTTTTGCTCTTGTTGCCCAGTCTGGAGTGCAATGGCACAATCTCGGCTCACCACAAC CTCCACCTCCAGATTCAAGCGATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACA GGTGTGCGCCACCACCCAGCTAATTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCTCCATG TTGGTCAGGCTGGTCTCGAACTTCCGACCTCAGGTGATCCGCCCACCTCGGCCTCCCAAA GTGCTGGGATTACAGGCAAGAGCCACTGCATCCAGCTTAGGCTATCTTACTCCAGCCTAA ACAGCAATTTTCTATCATAAGGTCTGTACTAATGAAAACAGAATCACCCAAGGCTGCTGT TTGTTCTGTCTGCCGCATTGTCCGCATTTTGCTGAGGAGGAAACGGAACTGCACTTT TGAGTGAGTGGCCCAGAGCCTTCTAGAATGAGAGTGCGTTGGAAGCCAGATATGTGGCGA  ${\tt TTGTGTCGCCAGCTGTTACTCAGGTTTTCTCAAGAAGGAGGAGCAACTTTGGCAGTTTTG}$ CTTCAGTTCTCTCTAGCCCTCTGTGTAATCGCCCCTTTTTCTTTATTTCAGCACAAACAC AGAGCAGTCTAAAGCAACCGAGCACTGAGAAAAATGAACTCTGCCCAAAGAATGTCCCAA <u>AGAGAGAGTACAGCGTGAAAGAAATCCTAAAATTGGACTCCAACCCCTCCAAAGGAAAGG</u> **ACCTCTACCGTTCTAACATTTCACCCCTCACATCAGAAAAGGACCTCGATGACTTTAGAA** GACGTGGGAGCCCGAAATGCCCTTCTACCCTCGGGTCGTTTACCCCATCCGGGCCCCTC TGCCAGAAGACTTTTTGAAAGCTTCCCTGGCCTACGGGATCGAGAGACCCACGTACATCA CTCGCTCCCCATTCCATCCTCCACCACTCCAAGCCCCTCTGCAAGAAGCAGCCCCGACC AAAGCCTCAAGAGCTCCAGGCCTCACAGCAGCCCTGGGAATACGGTGTCCCCTGTGGGCC CCGGCTCTCAAGAGCACCGGGACTCCTACGCTTACTTGAACGCGTCCTACGGCACGGAAG GTTTGGGCTCCTACCCTGGCTACGCACCCCTGCCCACCTCCCGCCAGCTTTCATCCCCT CGTACAACGCTCACTACCCCAAGTTCCTCTTGCCCCCCTACGGCATGAATTGTAATGGCC TGAGCGCTGTGAGCAGCATGAATGGCATCAACAACTTTGGCCTCTTCCCGAGGCTGTGCC <u>CTGTCTACAGCAATCTCCTCGGTGGGGGCAGCCTGCCCCACCCCATGCTCAACCCCACTT</u> CTCTCCCGAGCTCGCTGCCCTCAGATGGAGCCCGGAGGTTGCTCCAGCCGGAGCATCCCA <u>GGGAGGTGCTTGTCCCGGCGCCCCACAGTGCCTTCTCCTTTACCGGGGCCGCCGCCAGCA</u> TGAAGGACAAGGCCTGTAGCCCCACAAGCGGGTCTCCCACGGCGGGAACAGCCGCCACGG CAGAACATGTGGTGCAGCCCAAAGCTACCTCAGCAGCGATGGCAGCCCCCAGCAGCGACG <u>AAGCCATGAATCTCATTAAAAACAAAAGAAACATGACCGGCTACAAGACCCTTCCCTACC</u> CGCTGAAGAGCAGAACGCAAGATCAAGTACGAATGCAACGTTTGCGCCAAGACTTTCG <u>GCCAGCTCTCCAATCTGAAG</u>GTAGGCCTTGAGAGAGAGCAGTCCAAGGGGCTGTGAGTGC ATGCTTGTGTTTTTAGCTTGCTTTCCATGGGGTATCGATTGCATTTGCAGTAGTAT GAGCCCCGGTTGGGGATAGTGGGTATGGATTCCGCCTGGCTTTTTGCCACTTCTAGCTCT TTGACTTTGGACAAGTGACTTCCCTTCTCCTGATTTTCTTCTGAATAATAAAAAATTAG  $\tt GGGTTTGGACTAGAAGATTAGGTGAAACTCCCTGCTAGCCTGTGATTTTTGTGCTTTTAA$ GAAAAACACCATTCTGAAAACATGAAGATTTCTTCTTTTTAAGACTGTCTTGATGCTTTT CTTAAGATATTTGCATCAACACTTGAGTCTTGGAGCAGAAATGTTAGGTCTCAGAGCCAG  $\tt CTTGAGAGCAGAGCTAACACATGTGGCTTCTTCCCAG\underline{GTCCACCTGAGAGTGCACAGTGG}$ AGAACGGCCTTTCAAATGTCAGACTTGCAACAAGGGCTTTACTCAGCTCGCCCACCTGCA GAAACACTACCTGGTACACACGGGAGAAAAGCCACATGAATGCCAGGTGCGCAGTATTTT CTGGGTAGACCTTCTGACCTTTGTAGAAAATGTCTGTGAGTCACCCTCCCATGTCCTATA TAGCCCGTAGTTAAAGCCAACACCAGATTCTGCGTTGTCCCATCCTGGACTGATGGCACT TGGGTGGGAAAATGGTAGGGGAAATAAACAGCCCCTCGTGTGCTGTGTGCCCACATCCCC CCGTTTGCTTAATACCACACTGGAGGTGCCACAAGGAGGCTTCTCACCTCCTAGGTTGCT GGGCGTTGGCCGGTAAGCCTGCCCCTCCCGTTGGCAACTCTTAATCTTCTGGCCTTCCTG TCTCCCTTCCCTGCTCTCTCTCCCCTACACTGTAGGTCTGCCACAAGAGATTTAGCAG CACCAGCAATCTCAAGACCCACCTGCGACTCCATTCTGGAGAGAAACCATACCAATGCAA <u>GGTGTGCCCTGCCAAGTTCACCCAGTTTGTGCACCTGAAACTGCACAAGCGTCTGCACAC</u> CAAGGTTCACCTGAAAGGGAACTGCGCTGCGGCCCCGGGGCCTGGGCTGCCCTTGGAAGA TCTGACCCGAATCAATGAGAAATCGAGAAGTTTGACATCAGTGACAATGCTGACCGGCT CGAGGACGTGGAGGATGACATCAGTGTGATCTCTGTAGTGGAGAAGGAAATTCTGGCCGT

GGTCAGAAAAGAAAAAACTGGCCTGAAAGTGTCTTTGCAAAGAAACATGGGGAA TGGACTCCTCTCAGGGTGCAGCCTTTATGAGTCATCAGATCTACCCCTCATGAAGTT <u>GCCTCCCAGCAACCCACTACCTCTGGTACCTGTAAAGGTCAAACAAGAACAGTTGAACC</u> **AATGGATCCTTAAGATTTTCAGAAAACACTTATTTTGTTTCTTAAGTTATGACTTGGTGA** GTCAGGGTGCCTGTAGGAAGTGGCTTGTACATAATCCCAGCTCTGCAAAGCTCTCTCGAC AGCAAATGGTTTCCCCTCACCTCTGGAATTAAAGAAGGAACTCCAAAGTTACTGAAATCT TATATACTTATTTACACCTGTGTCTATATATTTGCCCCCTGTGTATTTTGAATATTTGTGT GGACATGTTTGCATAGCCTTCCCATTACTAAGACTATTACCTAGTCATAATTATTTTTTC AATGATAATCCTTCATAATTTATTATACAATTTATCATTCAGAAAGCAATAATTAAAAAA GTTTACAATGACTGGAAAGATTCCTTGTAATTTGAGTATAAATGTATTTTTGTCTTGTGG CCATTCTTTGTAGATAATTTCTGCACATCTGTATAAGTACCTAAGATTTAGTTAAACAAA TATATGACTTCAGTCAACCTCTCTCTCTAATAATGGTTTGAAAATGAGGTTTGGGTAATT GCCAATGTTGGACAGTTGATGTTCATTCCTGGGATCCTATCATTTGAACAGCATTGTA CATAACTTGGGGGTATGTGCAGGATTACCCAAGAATAACTTAAGTAGAAGAAACAAGA AAGGGAATCTTGTATATTTTTGTTGATAGTTCATGTTTTTCCCCCAGCCACAATTTTACC CACCGCCCTGCCCTCCCCACCGAGTCCTGTGGCCATTCAGAGCGGCCACATGACTTTTGC ATCCATTGTATTATCAGAAAATGTGAAGAAGAAAAAATGCCATGTTTTAAAACCACTGC GAAAATTTCCCCAAAGCATAGGTGGCTTTGTGTGTGTGCGATTTGGGGGGCTTGAGTCTGG TGCACAACATGGTGCTCTACCAGGAAGGATTCGAGGTAGATAGGCTCAGGCCACACTTT AAAAACAAACACAAAAAAAAAACGGGTATTCTAGTCATCTTGGGGTAAAAGCGGG AAGTTGTTCAACAACAGTTACCTCATTGAGTGTCCAGTAGTGCAGGAAATGATGTCTT ATCTAATGATTTGCTTCTCTAGAGGAGAAACCGAGTAAATGTGCTCCAGCAAGATAGACT TTGTGTTATTCTATCTTTTATTCTGCTAAGCCCAAAGATTACATGTTGGTGTTCAAAGTG TTTATAACCACTTAAATTGTGAGCCAAGCCATGTAAAAGATCTACTTTTTCTAAGGGCAA TCACAATCACGTCGGTATGATTGGGCACCCTTGCCTACTGTAAGAGACCCTAAAACCTTG GTGCAGTGGTGGGGACCACAAACCAGGGAGGAGGAGAGATACATCATTTTTTAGTATT AAGGACCATCTAAGACAGCTCTATTTTTTTTTTTGCCACTTTATGATTATGTGGTCACACC CAAGTCACAGAAATAAAAAACTGACTTTACCGCTGCAATTTTTCTGTTTTTCCTCCTTACT **AAATACTGATACATTACTCCAATCTATTTTATAATTATATTTTGACATTTTGTTCACATCA** ACTAATGTTCACCTGTAGAAGAGAACAAATTTCGAATAATCCAGGGAAACCCAAGAGCCT TACTGGTCTTCTGTAACTTCCAAGACTGACAGCTTTTTATGTATCAGTGTTTGATAAACA CAGTCCTTAACTGAAGGTAAACCAAAGCATCACGTTGACATTAGACCAAATACTTTTGAT TCCCAACTACTCGTTTGTTCTTTTTCTCCTTTTTGTGCTTTCCCATAGTGAGAATTTTTAT **AAAGACTTCTTGCTTCTCACCATCCATCCTTCTCTTTTTCTGCCTCTTACATGTGAATG** TTGAGCCCACAATCAACAGTGGTTTTATTTTTTCCTCTACTCAAAGTTAAAACTGACCAA

#### **FIGURE 23.5**

GTCTGGACTTGTGGTGCGCTGCCAGGGATCCGCAGCGTTGCCGGTTGTATTCGCTGGATACCAGAGGGCG GAAGTGCAGCAGGGTTCAGCTCCGACCTCCGCGCCGGTGCTTTTTGCGGCTGCGCGGGCTTCCTGGAGTC CTGCTACCGCGTCCCCGCAGGACAGTGTCAGGCGGGCAGCTTGCCCCGCCGCCCCACCGGAGCGCGGA ATCTGGGCGTCCCCACCAGTGCGGGGGGCCGGAAGGAGGCCATAGCTTGGAGTAGGTTTGGCTTTGGT TGAAATAAGAATTTAGCCTGTATGTACTGCTTTAACTCCTGGAAGAATGACAGATGACAAAGATGTGCTT CGAGATGTGTGTTTGGACGAATTCCAACTTGTTTCACGCTATATCAGGATGAGATAACTGAAAGGGAAG CAGAACCATACTATTTGCCTTTTGCCAAGAGTAAGTTATTTGACGTTGGTAACTGACAAAGTGAAAAAGCA CTTTCAGAAGGTTATGAGACAAGAAGACATTAGTGAGATATGGTTTGAATATGAAGGCACACCACTGAAA TGGCATTATCCAATTGGTTTGCTATTTGATCTTCTTGCATCAAGTTCAGCTCTTCCTTGGAACATCACAG TACATTTTAAGAGTTTTCCAGAAAAAGACCTTCTGCACTGTCCATCTAAGGATGCAATTGAAGCTCATTT TATGTCATGTATGAAAGAAGCTGATGCTTTAAAACATAAAAGTCAAGTAATCAATGAAATGCAGAAAAAA GATCACAAGCAACTCTGGATGGGATTGCAAAATGACAGATTTGACCAGTTTTGGGCCATCAATCGGAAAC TCATGGAATATCCTGCAGAAGAAAATGGATTTCGTTATATCCCCTTTAGAATATATCAGACAACGACTGA **AAGACCTTTCATTCAGAAGCTGTTTCGTCCTGTGGCTGCAGATGGACAGTTGCACACACTAGGAGATCTC** CTCAAAGAAGTTTGTCCTTCTGCTATTGATCCTGAAGATGGGGAAAAAAAGAATCAAGTGATGATTCATG GAATTGAGCCAATGTTGGAAACACCTCTGCAGTGGCTGAGTGAACATCTGAGCTACCCGGATAATTTTCT TCATATTAGTATCATCCCACAGCCAACAGATTGAAGGATCAACTATTTGCCTGAACAGAATCATCCTTAA ATGGGATTTATCAGAGCATGTCACCCTTTTGCTTCAATCAGGTTTGGTGGAGGCAACCTGACCAGAAACA CTTCGCTGCTGCAAGCCAGACAGGAAAAAGATTCCATGTCAGATAAGGCAACTGGGCTGGTCTTACTTTG CATCACCTCTGCTTTCCTCCACTGCCATCATTAAACCTCAGCTGTGACATGAAAGACTTACCGGACCACT GAAGGTCTTCTGTAAAATATAATGAAGCTGAAACCTTTGGCCTAAGAAGAAAATGGAAGTATGTGCCACT CGATTTGTATTCTGATTAACAAATAAACAGGGGTATTTCCTAAGGTGACCATGGTTGAACTTTAGCTCA TGAAAGTGGAAACATTGGTTTAATTTTCAAGAGAATTAAGAAAGTAAAAGAGAAATTCTGTTATCAATAA CTTGCAAGTAATTTTTTGTAAAAGATTGAATTACAGTAAACCCATCTTTCCTTAACGAAAATTTCCTATG CCTCTAAATATGTTTTGTCATTTAATAACATACAGTTTTTGTCACTTTTCAAGTACTTTCTGACTCACATA CAGTAGATCACTTTTTACTCTGTGTTACCATTTTGACTGGTCGTCATTGGCATGGGGTGGATATAGGGCA TAGGATTACTTGTCTCAGAAGCTGTCATAGAATTTCTTGCTGCCAATTAAAAAACCTGTGTTCTTTACAC ACTACACGTATAAATATTGTAACTGTTCATCTTTGTTGTTTTTTTCACTGTAAGCCTGTCAAATCATAGTA TTGGCTCCAGGTCTAATTTTTCACTGTGGTCCCTGGCAGCCAGTCTTTTGAAGTTTAAAGATTACCTGTC TCTTGACTGCAGTACCTTTTCTTTAATTTTTACCAAAAATATCCAGAGGTTACTGGAGTTCTTATTCAAT **ATAAGGAAAGTTTGCTGCACTTTATTACCAAGCCTCTGGGATTTTACCAGTCAAACATATTTGTGCATTA** CATTTCATTTCTTGTGAGCTAGCTGGCTGTCCATATTGAATGTTGACCCATTTGAGTACGCTAAAAGGCT TACAGTATCAGACACGATCATGGTTTTAGATCCCATAATAAAAATGRATGTTTTTCTTATAAAAAATTAT ACAAATGCTGAAGTGAGATTCTACTATTGTTCATTGCTTCCTTTTCTTTTTCCTTTTTGCGATTTTCACTG ATTAATAGCACATTTCTTCACAAAATTAGATAAAGTTGGTCAAAGACCAGATATTCTGGAATGGAAATTG TAAAGCTTAATCAAAAAGAATAGCCAGTACAGCATACAATCTCAGAAACTTAGAAGCAAGTAGAAAATAA TTGGTTGATGTAAACGAAAGTGCCATTTTAGTAAAGGCAGGAAAAAAATAGCAATATTTGAGTTATGTAA **GGATAAAAA**TCCACTGACTTGTATTTTTGCACAAGAGGCTGGTCTGAATATGATTGTTCACATTAAGAG TGTTTATTCGTCGGTTCATTTTGGGGATTTTCCCCCTTGATGTTTTGACAGATTGAAGTGAGCTTTAGTG **AGCAAAAGGATCAGAATGCAGGGAACACTAAGCTGTGATGAAGAAAGTGTGGTAAAAAGCCAGAGTAGTT** TTATACAGACAAAACCAGTGTCAGGCCTTTGCAGTAGGCTTGAGTGAACTTCTGATCTAGATTTGAAAGT TCTAATCCCAGGTAAGTCAAGCCTACAATGCCCTAGAGGAAGAGTAAAACCAGAAATTCATGCTGGCTTA AATAATCTATTTTGTTTCTTTTCATTTGAATATTTAAAATTTTATGGTTTATTAAAAAAATTAAATAAAAA AGAAAAAAAAAAAAAAAA

#### FIGURE 24

### 60/64

GAATTCCGGGAAGCCAGACGGTTAACACAGACAAAGTGCTGCCGTGACACTCGGCCCTCCAGTGTTGCGG GGACCAAGGGGACATGAAAATGGACATGGAGGATGCGGATATGACTCTGTGGACAGAGGCTGAGTTTGAA <u>GAGAAGTGTACATACATTGTGAACGACCACCCCTGGGATTCTGGTGCTGATGGCGGTACTTCGGTTCAGG</u> <u>GAGTAAAGAATACATACCAAAGGGCACACGTTTTTGGACCCCTAATAGGTGAAATCTACACCAATGACACA</u> **GTTCCTAAGAACGCCAACAGGAAATATTTTTGGAGGATCTATTCCAGAGGGGAGCTTCACCACTTCATTG** ACGGCTTTAATGAAGAGAAAAGCAACTGGATGCGCTATGTGAATCCAGCACACTCTCCCCGGGAGCAAAA CCTGGCTGCGTGTCAGAACGGGATGAACATCTACTTCTACACCATTAAGCCCATCCCTGCCAACCAGGAA <u>CTTCTTGTGTGTATTGTCGGGACTTTGCAGAAAGGCTTCACTACCCTTATCCCGGAGAGCTGACAATGA</u> TGAATCTCACACAAACACAGAGCAGTCTAAAGCAACCGAGCACTGAGAAAAATGAACTCTGCCCAAAGAA TGTCCCAAAGAGAGTACAGCGTGAAAGAAATCCTAAAATTGGACTCCAACCCCTCCAAAGGAAAGGAC CTCTACCGTTCTAACATTTCACCCCTCACATCAGAAAAGGACCTCGATGACTTTAGAAGACGTGGGAGCC <u>CCGAAATGCCCTTCTACCCTCGGGTCGTTTACCCCATCCGGGCCCCTCTGCCAGAAGACTTTTTGAAAGC</u> TTCCCTGGCCTACGGGATCGAGAGACCCACGTACATCACTCGCTCCCCCATTCCATCCTCCACCACTCCA AGCCCTCTGCAAGAGCAGCCCCGACCAAAGCCTCAAGAGCTCCAGCCCTCACAGCAGCCCTGGGAATA CGGTGTCCCCTGTGGGCCCCGGCTCTCAAGAGCACCGGGACTCCTACGCTTACTTGAACGCGTCCTACGG CACGGAAGGTTTGGGCTCCTACCCTGGCTACGCCCCCTGCCCACCTCCCGCCAGCTTTCATCCCCTCG TACAACGCTCACTACCCCAAGTTCCTCTTGCCCCCCTACGGCATGAATTGTAATGGCCTGAGCGCTGTGA <u>GCAGCATGAATGGCATCAACAACTTTGGCCTCTTCCCGAGGCTGTGCCCTGTCTACAGCAATCTCCTCGG</u> TGGGGGCAGCCTGCCCCATGCTCAACCCCACTTCTCTCCCGAGCTCGCTGCCCTCAGATGGAGCC CGGAGGTTGCTCCAGCCGGAGCATCCCAGGGAGGTGCTTGTCCCGGCGCCCCACAGTGCCTTCTCCTTTA <u>CCGGGGCCGCCGCCACATGAAGGACAAGGCCTGTAGCCCCACAAGCGGGTCTCCCACGGCGGGAACAGC</u> CGCCACGCAGAACATGTGGTGCAGCCCAAAGCTACCTCAGCAGCGATGGCAGCCCCCAGCAGCGACGAA <u>GCCATGAATCTCATTAAAAACAAAAGAAACATGACCGGCTACAAGACCCTTCCCTACCCGCTGAAGAAGC</u> <u>AGAACGGCAAGATCAAGTACGAATGCAACGTTTGCGCCAAGACTTTCGGCCAGCTCTCCAATCTGAAGGT</u> CCACCTGAGAGTGCACAGTGGAGAACGGCCTTTCAAATGTCAGACTTGCAACAAGGGCTTTACTCAGCTC <u>GCCCACCTGCAGAAACACTACCTGGTACACACGGGAGAAAAGCCACATGAATGCCAGGTCTGCCACAAGA</u> GATTTAGCAGCACCAGCAATCTCAAGACCCACCTGCGACTCCATTCTGGAGAAACCATACCAATGCAA GGTGTGCCCTGCAAGTTCACCCAGTTTGTGCACCTGAAACTGCACAAGCGTCTGCACACCCGGGAGCGG ACTGCGCTGCGGCCCCGGCCTGGGCTGCCCTTGGAAGATCTGACCCGAATCAATGAAGAAATCGAGAA **GTTTGACATCAGTGACAATGCTGACCGGCTCGAGGACGTGGAGGATGACATCAGTGTGATCTCTGTAGTG** <u>GAGAAGGAAATTCTGGCCGTGGTCAGAAAAGAAGAAGAAGAACTGGCCTGAAAGTGTCTTTGCAAAGAA</u> ACATGGGGAATGGACTCCTCTCCTCAGGGTGCAGCCTTTATGAGTCATCAGATCTACCCCTCATGAAGTT <u>GCCTCCCAGCAACCCACTACCTCTGGTACCTGTAAAGGTCAAACAAGAAACAGTTGAACCAATGGATCCT</u> TAAGATTTTCAGAAAACACTTATTT

FIGURE 25

### 61/64

CAGCCAGCCAGGCGGGCCCAGCCCGCCTGAGCCCGCAGCGCTGCCGCCAGCGTCGGGTCGCTGG CGCCGCTTCCTCGCCGGAGCACAGGACCACCTCCAGCGCCCGCTGCTGCTGCCGATGCGGCCCGGA CACTTTAGCTGGGCGGAGGGCTGGAGAGCCGGGGGCCGCGAGAACCGCCAGCGAGCTGTGCCGAGAG CCGCGCCGACCGCTGCGATCAGGGACAGGCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCTATGGATCTATT <u>CGACTTTTTCAGAGACTGGGACTTGGAGCAGCAGTGTCACTATGAACAAGACCGTAGTGCACTTAAAAAA</u> AGGGAATGGGAGCGGAGGAATCAAGAAGTCCAGCAAGAAGACGATCTCTTTTCTTCAGGCTTTGATCTTT <u>TTGGGGAGCCATACAAGGTAGCTGAATATACAAACAAGGTGATGCACTTGCCAACCGAGTCCAGAACAC</u> <u>CCAAAGAATTCTGTGCCCCAGAATCCCAACAACAAAAATGAACCAAGCTTTTTTCCAGAACAAAAGAACA</u> **GAATAATTCCACCTCACCAGGATAATACCCATCCTTCAGCACCAATGCCTCCACCTTCTGTTGATACT GAATTCAACTCTAATACACAGCAACAGAAAATCAAAACCTGAGTGGTCACGTGATAGTCATAACCCTAGC** <u>ACTGTACTGGCAAGCCAGGCCAGTGGTCAGCCAAACAAGATGCAGACTTTGACACAGGACCAGTCTCAAG</u> <u>CCAAACTGGAAGACTTCTTTGTCTACCCAGCTGAACAGCCCCAGATTGGAGAAGTTGAAGAGTCAAACCC</u> <u>ATCTGCAAAGGAAGACAGTAACCCTAATTCTAGTGGAGAAGATGCTTTCAAAGAAATCTTTCAATCCAAT</u> TCACCGGAAGAATCTGAATTCGCCGTGCAAGCGCCTGGGTCTCCCCTAGTGGCTTCCTCTTTATTAGCTC <u>CTAGCAGTGGCCTTTCAGTTCAAAACTTCCCACCAGGGCTTTACTGCAAAACAAGCATGGGGCAGCAAAA</u> <u>GCCAACTGCATACGTCAGACCCATGGATGGCCAGGACCAGGCACCGGACATCTCACCAACACTGAAACCT</u> <u>CCAGTTCAAAGACTAAACTGCCAAAGTTCACCATCCTCCAAACAAGTGAAGTAAGCCTTCCCAGTGATCC</u> **AAGCTGTGTTGAAGAAATCTTGCGGGAGATGACCCATTCCTGGCCTACTCCTCTCACTTCCATGCATACT** <u>GCTGGACACTCTGAGCAGAGCACCTTTTCCATCCCAGGACAGGAATCGCAGCATCTGACCCCAGGATTCA</u> CCTTACAAAAGTGGAATGACCCAACCACCAGAGCTTCTACAAAGTCAGTGTCTTTCAAATCGATGCTTGA <u>GGATGACCTGAAGCTGAGCAGTGATGAAGATGACCTTGAGCCTGTGAAGACCTTGACCACTCAGTGCACT</u> CTCCCCAGCCCCACCTGCAGTGCAAGCCAGCGGGGGTTCTGGCAGCTCCAGCGAATCGGAGAGCAGCTC <u>TGAGTCGGATTCAGACACTGAAAGTAGCACCACTGACAGCGAATCTAATGAGGCACCTCGTGTGGCAACT</u> <u>CCAGAGCCTGAGCCACCCTCAACCAACAAGTGGCAACTGGATAAATGGCTTAACAAAGTGACATCCCAGA</u> <u>ACAAGTCTTTTATTTGTGGCCCAAATGAAACACCCATGGAGACTATTTCTCTGCCTCCTCCAATCATCCA</u> <u>CTCCTCAGTCTCATTAGGGAGAAAGCCCGTCCACGGCCCACTCAGAAAATTCCAGAAACAAAGGCTTTGA</u> **AGCATAAGTTGTCAACAACTAGTGAGACAGTGTCTCAAAGGACAATTGGGAAAAAACAGCCCAAAAAAAGT** TGAGAAGAACACCAGCACTGACGAGTTTACCTGGCCCAAACCAAATATTACCAGCAGCACTCCCAAAGAA <u>AAAGAAGTGTGGAGCTTCATGACCCACCAAGAGGCCGCAACAAGCCACTGCCCACAAACCAGCCCCTA</u> <u>GGAAAGAACCAAGACCTAACATCCCTTTGGCTCCCGAGAAGAAGAAGTACAGAGGGCCTGGCAAGATTGT</u> <u>GCCAAAGTCTCGGGAATTCATTGAAACAGATTCATCTACATCTGACTCCAACACAGATCAGGAAGAGACC</u> <u>CTGCAAATCAAAGTCCTGCCTCCGTGCATTATTTCTGGAGGTAATACTGCCAAATCCAAGGAAATCTGTG</u> **GTGCCAGCCTCAGCACCTTAATGAGTAGCAGTGGCAGCAACAACAACTTATCCATCAGTAATGA** AGAGCCAACATTTTCACCTATTCCTGTCATGCAAACTGAAATCCTGTCCCCTCTGCGAGATCATGAGAAC <u>CTGAAAAACCTCTGGGTGAAGATTGACCTTGACTTACTCTCTAGAGTACCTGGCCACAGCTCACTCCATG</u> <u>CAGCACCTGCCAAGCCAGACCACAAGGAGACTGCCACAAAACCCAAGCGTCAGACAGCTGTCACAGCTGT</u> GGAGAAACCAGCCCTAAGGGCAAACGTAAGCACAAGCCAATAGAAGTTGCAGAGAAGATCCCTGAGAAG AGCCTCCCAACACTAGAGAAAATAATTCATCCAGGAGAGCAAATAGAAGAAAAGGAAGAAAAACTATTTCC TCCTCCACTTCCCCACTGCCAGAGGACCCTCCACGCCGCAGAAATGTCAGTGGCAATAATGGTCCCTTT **GGTCAAGACAAAACATCGCCATGACTGGACAAATCACATCTACCAAACCTAAGAGAACTGAAGGCAAAT** TCTGTGCTACTTTCAAAGGGATATCGGTAAATGAGGGAGACACTCCAAAAAAAGGCATCCTCTGCCACCAT CACTGTCACCAATACTGCTATTGCCACTGCTACTGTCACTGCTACTGCCATTGTCACCACCACTGTCACA

GCTACTGCCACCGCCACGGCCACCACACCACTACCACTACCATTTCCACCATCACCTCTACCATCA <u>CTACTGGCCTCATGGATAGCAGTCACCTGGAGATGACGTCCTGGGCGGCTCTGCCCCTTCTATCCAGCAG</u> CAGCACTAATGTCCGGAGACCCAAGCTCACTTTTGATGACTCGGTTCACAATGCTGATTATTACATGCAA <u>GAAGCTAAGAAGCTGAAGCACAAAGCTGATGCACTGTTCGAGAAATTTGGCAAAGCTGTGAATTATGCTG</u> <u>ATGCCGCCCTCTCCTTCACTGAATGTGGCAATGCCATGGAACGCGACCCTCTGGAAGCAAAGTCCCCATA</u> CACCATGTACTCTGAGACTGTGGAGCTCCTCAGGTATGCAATGAGGCTGAAGAACTTTGCAAGTCCCTTG **GCTTCGGATGGGACAAAAAGCTAGCAGTACTATGCTACCGATGTTTATCACTCCTCTATTTGAGAATGT** TTAAGCTGAAGAAGGACCATGCTATGAAGTACTCCAGATCACTGATGGAATATTTTAAGCAAAATGCTTC <u>AAAAGTCGCACAGATACCCTCTCCATGGGTAAGCAATGGAAAGAACACTCCATCCCCAGTGTCTCTCAAC</u> <u>AACGTCTCCCCCATCAACGCAATGGGGAACTGTAACAATGGCCCAGTCACCATTCCCCAGCGCATTCACC</u> <u>ACATGGCTGCCAGCCACGTCAACATCACTAGCAATGTGTTACGGGGCTATGAACACTGGGATATGGCCGA</u> <u>CAAACTGACAAGAAACAAAGAATTCTTTGGTGATCTGGACACGCTGATGGGGCCTCTGACCCAGCAC</u> AGCAGCATGACCAATCTTGTCCGCTACGTTCGCCAAGGACTGTGTTGGCTGCGCATCGATGCCCACTTGT GTAAAAACAGAAGTCATTGTAAGTTGACACTACAACTTAAGGGCAGTGTACGTTTTATTACTTAGTCAT TTTTTTTTTTTTTTGTGATTTGATATGCATTTCTCAGATTCCACCATCTTTTTGTGCTTTATGGAATGACAG TCCCTACAATATTGTTTTAAGCCCACACTACCCAAAACAAAGAATGGGAAGCACTTGTGATAAAGACAGG CTCCTGAGAAATGCAACAAGTGGTCTTACATATACATGAGAACTTAGACACAAGGGACCATCCCCCAAAC TCTACTCTTATACCCAGAAAAGAACATATTTCAGAATCTGTCAAACTTTTGTGTATCCCACAGATTCAAT CTTCAGGTGAGAATTTTCATTGTCAAAACCCACTGGTTAGATGTTGTAGCAACATCATAAAATCAAGAGT ATCAAGAAAATAAATGAGCATAGCAATGCTACTCTTAAAAAGATGCTATGCCACAACCAGAGGACTTT CTTGTTAGCATCCCTTTCCTGATTCCCTATTTTGTTAATTTTAATGATAAGAAGAAAGGGTGACATTTAT TTTGACAAGTTTTAGGCATCAGCTGGCATCAGTGTTTTTCAACTCCATTATTTGAAGTGTAAATCCTCAC ATGCTACACTCTAGACTTACAAGTGGGAGTTAAGAGAGGTCTGGAAAGTGTCCAACAAGGAATTCACACC TCTGCCTCCTTTGCAACAACAACATTTACACAGTTGGTAAGTGGGTCCATAACTGGCAGGATTTTTAAAT TGTATTTTGCTCAAATCTATGGGAACAAAAGTCAAGGTATCACTACCTAGAAGTAATGATATACAGTTTT CTTCCTAGTGGCTTGAAAATCTGGACTTCCTCAATTATTATTCACATTTTCTCTCTTATAGGTTTTCTGT TACAATTACTCCTTTTATTAAAGTCCATATTATTGTGAATCATTTCCATGAAAAATTTCTAAGAAAACTCC AAACTCTCTAAATAGTAGCTAACTTTTATTTTTTTAAAATGAGTCGTGGGGTAGTGCTTCACCTTGAGAT GCTTTGAAAGAGCCCTAAACATTGGGAACCATTCACCTAATTTGGAGACATTTCTCACTGGTTGTGACTA CCCCCTTATGATCCTTCACATTCATTTTATGTCCCTAAACATCACAATGTAAATATCATTTTTGATGTTC **GGTATATAATTCCATGTAGCCTTTAATATGCTGGGTTATCAAATTCTGTTCACTGAGTTATGACCAGATA** GAAACAGCAGGTGATGACTCTGCACTCTCATTGTCAAGGTTAGCTATATCCCCAGTTGCAAAACAGCCAG ACTTGAGCTGTGCTCTGTCATCTTTGAGTTTAAGGCCTTTTGTTGTATAAGGCTGTGGAAGTTGTACTC CAATGGCTGAAGCCATGTTGTTAATATGGCTGATGGGAGCATCCCTGCAGCTGAACCCAGCACTTTTTAT GCTCCCACTGTGGTTGAGCTTTATGTTTACAGTCTCAGCAACACTTATGCATCCAAACACTCACAAA TGAAACCTGAAAGAATCTTTTCTGAGCCTCTTAAAAGAGGGAAAATGATGATAACATTAAAGACTCTGAAC ACCCAAGGTTGGTGTCACATATAAAAATTAAGCTGATGACTTTGCAGTGACTCAAGTTGTCTCTTTATCA TGGTTTACCAGGTAGAGTGCCTGGCTATTACTATATAATGAAGCCCACTGGCTTGACTTGTAAGTTCAAC CTAAACCACAATCCTAGACCATCATGGATTTAGGAGTAGATTCTTCTTGAAATCCCACATCCAGAAACTA GACATTAGAATGTTGAGGCAGTTTCCCAGAGAAACAAGCATATTGCCTCATGGATGAAAGACTTGTAGTT CTAGTTTCAGTGACTTGTTATATCTACTTACATACAACAGGGAGGCAAGAGGATTCTCTGTCATCTCTGG TGACTGAGTGTAAAATATGTGCCAAGTCTGCAGCACAGTGACCAAATCTGACAATCGAGCTCTGGATCAC CACTTGATTATGTAGTAGACTCATTTATAAAGCAGCTTAGGAACTAATTAAACATGGAGGATGAATTACC TTCCTATCCCTTGAGATAAGACATCTTTCAGTTTCATGATTAAGGATTGTTGCTGTTTTTATAGTTACTCT GTTCATCACAGTGTAAATGGTGATGCGTGTCGTAGGTGTGCAGCTATTTGAGGGACTAAGGGATGGAGAT 

## 63/64

AGATCGTGCCTCTAGATCTTGATGGAGGCTTGGTGAGACACACTTAAATAAGCACGTGGAGGTTAGAATA GAGGGCAGAGTAAAAGGAAGCTCCATCTGAGCAAGTACACCAAATGATCTCAGCCCTGCAACTTGACCCA GGTAGGGCCACCACTACGCCTTCACTTGTCACCCAAGCTCCAACCACAGAGTTTGACAAGTTTGTGTT ATGATGTTGGCTTGGCTTTGTATTTTAATTAACTTTGGATTTTTAGTGGTTTTTGTCATATAACTGTCTG AGTTTGGTAGGTAGGATTACTTTGAAAAGGGTTTACTAGTGTGGTCCTCCGGGTAGAATTTAGCTGTAAC ATGTTGTTAGCCAGCCTGTAGACTGTTAATTACTTAATAATCTCATTGGGAAAATACTAGTAGTTTTATA TTTGGATGACATAATTGGAAAAAGCAGATTAGCTGCTACTACTTTTAAAAGACTTAAGGTCGGGATGCCT TTTTTCCATGTAAGGAAATGAAAAGACCCAAAATCTTCAGGCAAAAAGCAAGTTGCAAAATTAGAAACC ATTGGCTAAAAATGTGTTTTGTTGAGTTTCCAAATGGATGAATTTTCATTTGGACATTACATCACTAAAT TCATTAGATTTTGTCTGCATTGGAAAGATACTCTTCTAGCATATCTTTCCCAAAGATATCTAATTTGGAT TCTGTTTCATGCAAATTTGCATCCCGGAGGTTGAAGTTGGAGTTTGAGGTTGGAAAATATCTTTGAAGGC AGAATCAGTTGAGTTGTGAGGGTGAAGCCTCACATACTTCTCAACAGACATGATAAAATTCACCTGCATG TAGAGAAGCATCACTATCCCCATTGAGAAAAATGTGTGGCAAGATGATACAGCTACACAGTATCAAATGA ATGGGTCAATTCAGCACCCCCAAATTTAATTCTGTGGGGAAAAATTATTGAGCCAGTTGTCAGTGTTCTG TTACATGACTGGCAGACTAAATTCTTCATCGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTTCTCATTTTCACTCGC ACGGCCTTATTCTCATAATTAAAATCTAATTCATTTTCTCTTTAGTGTTAGTAGACTCCAACAACAGAAG TGGCATCTGTGTATTCATAATCAGCATTTACCCTGGCAGGAGACTAATCAGATAGGCCGGTCTCAGACAT TAATCCTACCATCTGATATTTTTGGTGAAGGAAAAAGTATTAATTCTCTTTCCATCCTCCTCAGAAA TATAGAAGCCCTCTTTACCAAAATCATCACATTTTACTCTGTAATCTACCAGCTAAAAGAAAATTGCATT GAAGCCCCACAAAGCCAGATTGCAGTTCTTGCCCCTTTTTTGCGTCTGACATGAGATGTTAAAGAATTATT CATTGTGCTCACATTGGGTTAGGGGACACTGAACTGCTTTTTAGATCCATGATCAGTCATCATTCTTCTA AGAGATTGGAGCTTTGCTGTTTCATTAACTGTGCAGTGTAGACTAATGGTGTTTAATAAAAATCATTCAA AATTTCAAACTCTTTTGCCAGTGACCTCAATTTTGTTGGCTCTGTGATTTGTATCAGACTTTGAGGAGGG AAGGGGGAAGTGAAGGAAGCCTACGTCCAGGCCCCTGACAGGATGCTGCAGTAGCAAGCTCAAGCTCGCC TGCCTGCCAGCAGTTGCTGGTGAGCAGCAGCATGCAGACCAGCTGTGGGAAGCCTCCTGAAGAATGCCCC AGCTGATGCTTTCAGCTGGGAATAGTTTGTTCCTATTGGGGAACTCATTGTTCTCCAGTCTCTGCAGCAG GAAGCCAGCTGTCATATTCGGAGGGAATTTCAGATGCTTTACCTTTTTGGTTTTTGTCCTGCATCACTCAT GTGGCTACGAAAGTGTCTCTGAGAATAGAGCCCAATGTGGTGACAATGGGTAGTCAAATGCACCCCAGAT GCTCAAGCCCTGTTGTGGTTCTGCAGTGTTTATGAAATTGGGAGGAGGAGGACCCTGGACAGTAAGCAAA ATTGGAGACACTCCAACGAGGCTAAGTTAATGCCGTGTTGCCCAGAACAAGATCTAGCTTCTCATTTGGT CAGCCTAGCATGCAACCAGTGGTGTGCTGGTAAAATGTTTAACAACCAGCTCGCTGAGAATAGAAAGCAC CTGGTTTGCACCATTTGCCAATTTCCATGGCATAAATACTACCACTTTAGATGATTTTAAGCTACCAACT GTGATGTCACTGAACACATGGTTGGAAAGAGATGCACGCAGTTGGCTCTTGCAAGCCTGGGCAAAAATGC AGACACACACACAAACTCACCCTTACACACACACTTCGATGACTAAAACAATTACATAGTTTTAAGAT ATGAATCAATGTGTGAATGTAGAAAGCTTATGATAAGGCCCTAGAGGTATGGGTTGCCCTGGAAGCCTAG GTTTTAAGCAGGAGAATAGCTGAGAAGAATGAAGCCCTCCTGAGCTGAAAGGAGAGATGATCAATGGAG TTAAAAAGATAAGTGAGTGTTTTTTATTTATTATTATTGTCATCATTATTTTTGATTTACAAATGCTATT TGTAACTTTTACATGTAACTAGGATAAAGTATTTACGGGAACTCTATGGAGAATAGCACAATCCAGAATT TACTGTGTTTTTTTTTTTGTGACGTGGAAACTCAGTAATTCTCCCACCTTCACATTGTTGTTCATAAGA ATTTTACTTTAGTTATTAGGGAATCTAAGTTTTTTGTTAACATTTGTTTTAGTTAAAAGTATCTACTTA CTGTTTTAGCTCTGAACTCAAACCAGAATATCTCTGTATCAATTGCATGACTATTCAGAAACAATAATCC AAACCAAAATAATTCTTTTCCACCCAGTACGAAGAAAACTAAGCTCAGTAACAAGAAGGCATAAACTAA CTGGTCCTGTGCATCTTCTGCAGTTAATAAGAGGTTTGTATCTGGAAAGATGGAAGAACTTGTTCTAAAA TCTTATTTTCAAAAAAAATTTCCATTTTCTCTCTGGGCCTGTATCCATGGTTGAATGTTAGCCCTGGA GGAGATCCATGTCTTACTCGCTCTTTCTGGCCCTTCTGTCTTTTTGCCTCTGCAATTCTTTTTGTAGCTGG CACGATAGCAGGGACTGGGGGTCTATCCTTTCATGGTATTGCTACAATATTTGTCCTTACTGGAAAATGG TAACATCCGGGTCTGATTTAATTGGCATTACACTTACACAGGGACTCTGAGCACCCCCGTCACCACACA

GACAGTGGACCAGTTTTCACAGCTACAAAGAGCTAGAAATGTGTTTAACATCATCCAGTGCATCCCCTAA TCTGAGATAAAATCCCTCACATTTACTCAATATAACAAATTACTGTTTCTACTCCTATTCTGAGTAGTGC CATGCTCAGACATCCTCTTTGGGATCAGAAGATACCTAAAATTCTCCCCTTTTTGCCCACTTGGTTAGATG AGTGATATATTCTTTGGATCCTGCAAAGAGAGATTGGTTTCTTTTCTTTTCTGGTGGTGGTAGTGGTTG AGTGTTCTTTTCCCAAACAAATAGTTAAATTAAACGTGAGCTTCTGAATTGTACTTGTTCATACTT TCAAAACATAACAGATTAATAAAAATAGATGTCCTGATTTAAAACATGCCCCCTGGAAAGGCATGCTG TATTATGAAATCGTGATAATATAACTGCATTATTACATGGCAGTATAAATATTAGTCTGTTGAATTCATT TGTCCAATTGTATAACTTTGTGGAGCAGTGTTTTGACCTTTGATACATAATTCTGGAGCAAGTGGAGTGG AACATCTTCAGATGTTTCTGTAACCATTATAAATATGAAAAAACCTCTTCAAAAAATTTTCCCATAGTAC TCTCTCTCTCTATTCTTTCCTCCTTCCCTCTGTCCATCACCCCTCATTAAAATATTGAAATCTGGAGTC TTTGATAAATCTGCATTAGACCAGGCTATATGCTAGGAATGAAATCTGGGCAAATATCGATGGGTTTTCA AAGAATGCTCCATGTTCATTGGGCCCTTTCACACCCCACAGTGATAAATGAAAAGGATAGAGGTAGTTTT TTCAAAAGAGCACTTTAATAATATCCTCTGAGACCTAATGCAGTTTAACAAATGACTCCACCTATTTTTC CAGTAGGTAAATTGACTGAGACTTGCAAAATACCCCTGAGAGTTGTCAGGGGTGTCTTCTGCCTGGTCTA TAGCGTGTGTTTTGCTTTGTATCTAACAGGCACATTCACGTCTCGTGTACTCATATGAAGTATTTCCTA ACATTCCCATTAGCCTGTATATAAGAATCAGAAAGATAATCCCAACATGTTGTAAATGAAGATGTGACTC TATAACCTTTCTTCTTCCTGGAAAAAAAGGACATTTTCATGCATATTTTAAACAGAAATTTTGTATA TTTAAGTGTCATAGAAAATATTTATTGAGTAACTGGGACACAAATGGGAATTTAATTGTCATCATATGCT TTGTGTGGGGATGCTTACCAACACCATGTCGCTGGACCATTGTGGCAAGCCATAACTGCACAAAGAGT CAACATGTCTAGCTTGCTGTCCTTCATGGGATTTTAGCTTTCCCTTCTTGAAAAACATTATTTTACAGTT CCAGGAGGCCCTGGTTACATTACTATATGAAGGCAGTGATTTGAAATGAAAATTCCTTTCCTCTTGGAAG CTTTGGTCATAATATCATGGTTCAATTAAACGGATTCCACCGGACTTTGTGATGAAAAAGGCTCTGTTAA AATCCAATTGAGTTTCCAAGAGGAAATTGTAGTAGGTCAAGATGCATGAGGGGAAGATGGAGGCCACCT CAGCTGGAGAACATGAGCTGAGTTGAGCCCTCAGTGTTGAAGTTGACTTGCTCCAAGCTGCAGTCTAAAA  $\verb|CCCTGGGGCCCGTGCCTATGCTCCCTAGGTAAGTAGGAGGAGCAGAACCATCAGGAACAGCCT|\\$ GCCTGGCTCCTATGAAGAAAACTTCCTGACGTCCTGTCCCCAAAGGAAGACCCTTTCCCCAAGGGCACCC CAGGTGGCCATTAAATTGTGATGATCATTCAGAAAGTGCCCCCTTGGCTTTATGAGAATCCAATTAGTCT TCTGAACCACCTTTTCTTGGGTGCAGATTTCCAACATTCATGCTCATTGCAGATCCACCAACTGTCACTG TTCTTAACAAGCATGCTCGTCTTGTCAGAATTTCAGTAAGTTCCAATTTCCTGTACAGACCAGGGTAAAC TGTTCTAAAATCAATCAATTAATGAAATGTTATCTGGTTTTTAAAAGCTGGTTTCATGTGCTTTATGTGT  ${\bf ATAAAACTATATCTGCCTGTGTGGCTTTGCATTTCAAATGTGTGGCGCACAAGCGTTTTGTTGGTGCTTT}$ GTTCTCAGTACAGTAACTCTGTGTACAAACATTTTAATGTGGTTTTGTTGTTTTCCAACAAGATGTCTCT GTAAAAATGATATTGGCTGAGCTGGTGCGTTGGTTTCTCTCATAGAGGCATTAACTATACTGCCAATGCA TTGAATTATTTAAAAATGCAAAATAAAATTTTTTATGAAAATCTCA

1

#### LISTE DE SEQUENCES

```
<110> INSERM
      ALLIEL, Patrick
      PERIN, Jean-Pierre RIEGER, Francois
<120> FAMILLE DE SEQUENCES NUCLEIQUES ET DE SEQUENCES
      PROTEIQUES DEDUITES PRESENTANT DES MOTIFS RETROVIRAUX
      ENDOGENES HUMAINS, LEURS SEQUENCES FLANQUANTES ET LEURS
      APPLICATIONS.
<130> 598EXT21
<140>
<141>
<150> 9807920
<151> 1998-06-23
<160> 122
<170> PatentIn Ver. 2.1
<210> 1
<211> 2599
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1
atcccctgcc ttaatcgcca agctccttca ggagaacaaa gaacaggcca ttaccctgga 60
gaagactggc aactgatttt acccacaagc ccaaacctca gggatttcag tatctactag 120
tctgggtaga tactttcacg ggttgggcag aggccttccc ctgtaggaca gaaaaggccc 180
aagaggtaat aaaggcacta gttcatgaaa taattcccag attcggactt ccccgaggct 240
tacagagtga caatageeet gettteeagg ceacagtaac ceagggagta teecaggegt 300
taggtatacq atatcactta cactgegect gaaggecaca gteetcaggg aaggtegaga 360
aaatgaatga aacactcaaa ggacatctaa aaaagcaaac ccaggaaacc cacctcacat 420
ggcctgctct gttgcctata gccttaaaaa gaatctgcaa ctttccccaa aaagcaggac 480
ttagcccata cgaaatgctg tatggaaggc ccttcataac caatgacctt gtgcttgacc 540
caagacagcc aacttagttg cagacatcac ctccttagcc aaatatcaac aagttcttaa 600
aacattacaa ggaacctatc cctgagaaga gggaaaagaa ctattccacc cttgtgacat 660
ggtattagtc aagtcccttc cctctaattc cccatcccta gatacatcct gggaaggacc 720
ctacccagtc attttatcta ccccaactgc ggttaaagtg gctggagtgg agtcttggat 780
acatcacact tgagtcaaat cctggatact gccaaaggaa cctgaaaatc caggagacaa 840
cgctagctat tcctgtgaac ctctagagga tttgcgcctg ctcttcaaac aacaaccagg 900
aggaaagtaa ctaaaatcat aaatccccat ggccctccct tatcatattt ttctctttac 960
tqttctttta ccctctttca ctctcactgc acccctcca tgccgctgta tgaccagtag 1020
ctcccttac caagagtttc tatggagaat gcagcgtccc ggaaatattg atgccccatc 1080
gtataggagt ctttctaagg gaacccccac cttcactgcc cacacccata tgccccgcaa 1140
ctgctatcac tctgccactc tttgcatgca tgcaaatact cattattgga caggaaaaat 1200
gattaatcct agttgtcctg gaggacttgg agtcactgtc tgttggactt acttcaccca 1260
aactggtatg tctgatgggg gtggagttca agatcaggca agagaaaaac atgtaaaaga 1320
agtaatetee caacteacee gggtacatgg caectetage ecetacaaag gaetagatet 1380 etcaaaacta catgaaacee teegtaceea taetegeetg gtaageetat ttaataceae 1440
cetcactggg etecatgagg teteggeeca aaaccetact aactgttgga tatgeeteec 1500
cctgaacttc aggccatatg tttcaatccc tgtacctgaa caatggaaca acttcagcac 1560
agaaataaac accacttccg ttttagtagg acctcttgtt tccaatctgg aaataaccca 1620
tacctcaaac ctcacctgtg taaaatttag caatactaca tacacaacca actcccaatg 1680
```

PCT/FR99/01513

2

WO 99/67395

```
catcaggtgg gtaactcctc ccacacaaat agtctgccta ccctcaggaa tattttttgt 1740
ctgtggtacc tcagcctatc gttgtttgaa tggctcttca gaatctatgt gcttcctctc 1800
attettagtg coccetatga coatetacae tgaacaagat ttatacagtt atgteatate 1860
taagccccgc aacaaaagag tacccattct tccttttgtt ataggagcag gagtgctagg 1920
tgcactaggt actggcattg gcggtatcac aacctctact cagttctact acaaactate 1980
tcaagaacta aatggggaca tggaacgggt cgccgactcc ctggtcacct tgcaagatca 2040
acttaactcc ctagcagcag tagtccttca aaatcgaaga gctttagact tgctaaccgc 2100
tgaaagaggg ggaacctgtt tatttttagg ggaagaatgc tgttattatg ttaatcaatc 2160
cggaatcgtc actgagaaag ttaaagaaat tcgagatcga atacaacgta gagcagagga 2220
gcttcgaaac actggaccct ggggcctcct cagccaatgg atgccctgga ttctcccctt 2280
cttaggacct ctagcagcta taatattgct actcctcttt ggaccctgta tctttaacct 2340
ccttgttaac tttgtctctt ccagaatcga agctgtaaaa ctacaaatgg agcccaagat 2400
gcagtccaag actaagatct accgcagacc cctggaccgg cctgctagcc cacgatctga 2460
tgttaatgac atcaaaggca cccctcctga ggaaatctca gctgcacaac ctctactacg 2520
ccccaattca gcaggaagca gttagagcgg tctcggccaa cctccccaac agcacttagg 2580
ttttcctgtt gagatgggg
<210> 2
<211> 1326
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 2
gccgcctggc actcctgagg gaagtataaa ttataacacc atcttacagc tagacctctt 60
ttgtagaaaa ggcaaatgga gtgaagtgcc ataagtacaa actttctttt cattaagaga 120
caactcacaa ttatgtaaaa agtgtgattt atgccctaca ggaagccttc agagtctacc 180
tocctatoco agoatococo actoettoco caactaataa ggaccoccct toaacccaaa 240
tggtccaaaa ggagatagac aaaagggtaa acagtgaacc aaagagtgcc aatattcccc 300
aattatgacc cctccaagca gtgggaggaa gagaattcgg cccagccaga gtgcatgtgc 360
ctttttctct cccagactta aagcaaataa aaacagactt aggtaaattc tcagataacc 420
ctgatggcta tattgatgtt ttacaagggt taggacaatt ctttgatctg acatggagag 480
atataatgtc actgctaaat cagacactaa ccccaaatga gagaagtgcc accataactg 540
cagcctgaga gtttggcgat ctctggtatc tcagtcaggt caatgatagg atgacaacag 600
aggaaagaga atgattcccc acaggccagc aggcagttcc cagtctagac cctcattggg 660
acacagaatc agaacatgga gattggtgct gcagacattt gctaacttgt gtgctagaag 720
gactaaggaa aactaggaag aagtotatga attactcaat gatgtccacc ataacacagg 780
gaagggaaga aaatcctact gcctttctgg agagactaag ggaggcattg aggaagcgtg 840
cctctctgtc acctgactct tctgaaggcc aactaatctt aaagcgtaag tttatcactc 900
agtcagctgc agacattaga aaaaaacttc aaaagtctgc cgtaggcccg gagcaaaact 960
tagaaaccct attgaacttg gcaacctcgg ttttttataa tagagatcag gaggagcagg 1020
cggaacagga caaacgggat taaaaaaaag gccaccgctt tagtcatgac cctcaggcaa 1080
gtggactttg gaggctctgg aaaagggaaa agctgggcaa attgaatgcc taatagggct 1140
tgcttccagt gcggtctaca aggacacttt aaaaaagatt gtccaagtag aagtaagccg 1200
ccccctcgtc catgcccctt atttcaaggg aatcactgga aggcccactg ccccagggga 1260
caaaggtcct ctgagtcaga agccactaac cagatgatcc agcagcagga ctgagggtgc 1320
                                                                  1326
ctgggg
<210> 3
<211> 10499
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 3
ccctggggcg ggcttccttt ctgggatgag ggcaaaacgc ctggagatac agcaattatc 60
ttgcaactga gagacaggac tagctggatt tcctaggccg actaagaatc cctaagccta 120
gctgggaagg tgaccacgtc cacctttaaa cacggggctt gcaacttagc tcacacctga 180
```

3

ccaatcagag agctcactaa aatgctaatt aggcaaagac aggaggtaaa gaaatagcca 240 atcatctatt gcctgagagc acagcaggag ggacaacaat cgggatataa acccaqqcat 300 tegagetgge aacageagee eccettiggg teeetteeet tigtatggga getgtittea 360 tgctatttca ctctattaaa tcttgcaact gcactcttct ggtccatgtt tcttacggct 420 cgagetgage ttttgctcac cgtccaccac tgctgtttgc caccaccgca gacctgccgc 480 tgactcccat ccctctggat cctgcagggt gtccgctgtg ctcctgatcc agcgaggcgc 540 ccattgccgc tcccaattgg gctaaaggct tgccattgtt cctgcacggc taagtgcctg 600 ggtttgttct aattgagctg aacactagtc actgggttcc atggttctct tctgtgaccc 660 acggetteta atagaactat aacaettace acatggeeca agatteeatt eettggaate 720 cgtgaggcca agaactccag gtcagagaat acgaggcttg ccaccatctt ggaagcggcc 780 tgctaccatc ttggaagtgg ttcaccacca tcttgggagc tctgtgagca aggaccccc 840 ggtaacattt tggcaaccac gaacggacat ccaaagtggt gagtaatatt ggaccacttt 900 cacttgctat tctgtcctat ccttccttag aattggagga aaataccggg cacttgtcgg 960 ccagttaaaa acgattagtg tggccaccgg acttaagact caggtgtgag gctatctggg 1020 gaagggcttt ctaacaaccc ccaacccttc tgggttgggg acttggtttg cctcaagcca 1080 gcttccactt tcagttttct tggggaagcc gagggccgac tagaggcaga aagctgtcgt 1140 cctgaactcc cggcagtagc cggttgagat catggtgtag ccagaagtct caacagtcgc 1200 ccatgcatgc acceptatet tteettetga eccatacete etgggteeca accaeaactt 1260 tottcaaagt gtagccccaa aattctcctt acctctgaat atacttcctc tgatccctgc 1320 ctcctaggta ctattggttc agacttccat ttcctctagc aagttgtatc tccaaaggga 1380 tctaaggaag ctctgcgctg cgtccttagg cacctaggct ataacccagg gagtcttatc 1440 cctggtgtcc ctcccaattt aggcatacag ctcttgacat gggcagttat gtaggaccca 1500 ctccccacca cccttgccag ggccccaagt ttgtaaatgg ctgagggaaa agagagacag 1560 aggagagaga gagaaatgga ggagaaagag agagagacag agaggagaga gagacagtga 1620 gagaaagaaa tagtaaaaaa cagtgtgccc tattccttta aaagccaggg taaatttaaa 1740 acctgtactt gataattgaa ggtcttctct gtgaccctat agcactccaa tccactttgt 1800 ggtcagtgta aataagagca taggccgaaa gcactgaggc cattgacaac ccgtagcttc 1860 cctatcaaaa atccttaacc cagtaacccg cagatggacc aaatgcattc agtcggtagc 1920 gcaactgctt tgctaaaagt agaaaagtaa cttttagagg aaacctcatt gtgagcacac 1980 ctcacctgtt cagaattatt ctaataaaaa aagcaaaaag gtagcttact aactcaaaaa 2040 tcttaaagta tggggctatt ctgttagaaa aaggtaatgt aactccaacc actgataatt 2100 cccttaaccc agcagatttc ctaacgggat ttaaatctta attaccatac aaaggtccga 2160 ccagacctag gcggaactcc cttcaggaca ggacgataga tggttcctcc caggtgattg 2220 aggaaaaaa ccacaatggg tattcagtaa ttgatacggg gactcttgtg gaagcagagt 2280 tagaaaaatt gootaataac tggtotooto aaacgtgtga gotgtttgca otcagocaag 2340 ccttaaagta cttacagaat caaaagacta tctcaatcct gattcaaaag gttagctaca 2400 ccctctctgt aatgcatttg cataagaact tgtttatggg aatgcatctt gatggggcag 2460 ctgggttgtt ataaaatagg aacccagccc agctctagga ctcacccctg agcgcaaagg 2520 caatgttggg catgctggta aaggaccact agaatccagc agcccagacc cctttctttg 2580 tggtcaagaa aggcgggaaa aggggtgcag gactgctaca tcggtaagca taactaatcc 2640 gataaacaga ggtccatggg tggttacqca ccctggaaag gaactcaccc ctgagcacaa 2700 aggcaatgtt gggcacgctg gtaaaggacc actagaatcc agcagcctgg acccctttct 2760 ttgtggtcaa gagaggcagg aaaacaggtg caggactgca acatcagtga gcataactaa 2820 ttcgataagc agaggtccat gggtggtgat gcaccctgga aagaataagc attaggacca 2880 tagaggacac tocaggacta aagctcatcg gaaaatgact agggttgctg gcatccctat 2940 gttctttttt cagatgggaa acgttccccg caagacaaaa acgcccctaa gacgtattct 3000 ggagaattgg gaccaatttg acceteagae actaagaaag aaacgaetta tattettetg 3060 cagtgccgcc tggcactcct gagggaagta taaattataa caccatctta cagctagacc 3120 tcttttgtag aaaaggcaaa tggagtgaag tgccataagt acaaactttc ttttcattaa 3180 gagacaactc acaattatgt aaaaagtgtg atttatgccc tacaggaagc cttcagagtc 3240 tacctcccta tcccagcatc cccgactcct tccccaacta ataaggaccc cccttcaacc 3300 caaatggtcc aaaaggagat agacaaaagg gtaaacagtg aaccaaagag tgccaatatt 3360 ccccaattat gacccctcca agcagtggga ggaagagaat teggeecage cagagtgcat 3420 gtgccttttt ctctcccaga cttaaagcaa ataaaaacag acttaggtaa attctcagat 3480 aaccctgatg gctatattga tgttttacaa gggttaggac aattctttga tctgacatgg 3540 agagatataa tgtcactgct aaatcagaca ctaaccccaa atgagagaag tgccaccata 3600 actgcagcct gagagtttgg cgatctctgg tatctcagtc aggtcaatga taggatgaca 3660

acagaggaaa	gagaatgatt	ccccacaggc	cagcaggcag	ttcccagtct	agaccctcat	3720
	aatcagaaca					3780
	ggaaaactag					3840
cagggaaggg	aagaaaatcc	tactgccttt	ctggagagac	taagggaggc	attgaggaag	3900
	tgtcacctga					3960
actcagtcag	ctgcagacat	tagaaaaaaa	cttcaaaagt	ctgccgtagg	cccggagcaa	4020
	ccctattgaa					4080
	aggacaaacg					4140
	tttggaggct					4200
	cagtgcggtc					
	cgtccatgcc					4320
	tcctctgagt					4380
graceragaa	caagcgccat	cccatgccat	caccctcaca	gagccctggg	tatgcttgac	4440
	caggaggttg					4500
	aactgtcctc					4560
	ttctcccagc					4620
	atgcttgaaa					4680
aggggccatt	atacacctga	tataaaaaa	aggaacaccc	tatagana a	ccctgcttga	4740
ggaaggaatt	aatcctgaag	tanaggeage	agaaggacaa	catggacgag	caaagaatgc	4800
	caagttaaac					4860 4920
	aaggcccaac ccatgcagta					4980
	aggttagtgc					5040
	cctagccctt					5100
	gaccttcagg					5160
	tttgaagata					5220
	agggatagtc					5280
	ctggacactt					5340
	gtgccatcaa					5400
	caaaccaaag					5460
	accagggccc					
	ctaaagcaac					5580
	tatggcgaaa					5640
	catttagtaa					5700
	gtgttaagtt					5760
	gctctaggag					5820
	aaggaaattg					5880
	gcagtcttag					5940
	tctcatgatg					6000
	ttacttaaat					6060
cacttgtgca	actcttaacc	cagccacatt	tcttccagac	aatgaagaaa	agataaaaca	6120
	caagtaattt					6180
tttgactgat	cccgacctca	acttgtatac	tgatggaagt	tcctttgtag	aaaaaggact	
tcgaaaagtg	gggtatgcag	tggtcagtga	taatggaata	cttgaaagta	atcccctcac	6300
	agtgctcagc					
	agggcaaata					
ccatgcagca	atatggaaag	aaagggaatt	cctaacttct	gagagaacac	ctatcaaaca	6480
tcaggaagcc	attaggaaat	tattattggc	tgtacagaaa	cctaaagagg	tggcagtctt	6540
acactgccgg	ggtcatcaga	aaggaaagga	aagggaaata	gaagagaact	gccaagcaga	6600
tattgaagcc	aaaagagctg	caaggcagga	ccctccatta	gaaatgctta	taaaacaacc	6660
cctagtatag	ggtaatcccc	tccgggaaac	caagccccag	tactcagcag	gagaaacaga	6720
	tcacgaggac					
	gcctgcaact					
acttaggcat	cgatagcacc	catcagatgg	ccaaatcatt	atttactgga	ccaggccttt	6900
	caagcagata					6960
cttatcgcca	agctccttca	ggagaacaaa	gaacaggcca	ttaccctgga		7020
	acccacaagc					
Lactttcacg	ggttgggcag	aggeetteee	ccgtaggaca	yaaaaggccc	aagaggtaat	7140

	gttcatgaaa					7200
	gctttccagg					7260
	cactgcgcct					
aacactcaaa	ggacatctaa	aaaagcaaac	ccaggaaacc	cacctcacat	ggcctgctct	7380
	gccttaaaaa					7440
cgaaatgctg	tatggaaggc	ccttcataac	caatgacctt	gtgcttgacc	caagacagcc	7500
	cagacatcac					7560
ggaacctatc	cctgagaaga	gggaaaagaa	ctattccacc	cttgtgacat	ggtattagtc	7620
	cctctaattc					7680
attttatcta	ccccaactgc	ggttaaagtg	gctggagtgg	agtcttggat	acatcacact	7740
tgagtcaaat	cctggatact	gccaaaggaa	cctgaaaatc	caggagacaa	cgctagctat	7800
tcctgtgaac	ctctagagga	tttgcgcctg	ctcttcaaac	aacaaccagg	aggaaagtaa	7860
	aaatccccat					7920
ccctctttca	ctctcactgc	accccctcca	tgccgctgta	tgaccagtag	ctccccttac	7980
	tatggagaat					
	gaacccccac					
	tttgcatgca					
	gaggacttgg					
	gtggagttca					
	gggtacatgg					
	tccgtaccca					
ctccatgagg	tctcggccca	aaaccctact	aactgttgga	tatgcctccc	cctgaacttc	8460
	tttcaatccc					
	ttttagtagg					
ctcacctgtg	taaaatttag	caatactaca	tacacaacca	actcccaatq	catcaggtgg	8640
	ccacacaaat					
	gttgtttgaa					
ccccctatga	ccatctacac	tgaacaagat	ttatacagtt	atotcatato	taagccccgc	8820
	tacccattct					
	gcggtatcac					
aatggggaca	tggaacgggt	caccaactcc	ctggtcacct	tgcaagatca	acttaactcc	9000
	tagtccttca					
ggaacctgtt	tatttttagg	ggaagaatgc	tottattato	ttaatcaatc	cggaatcgtc	9120
actgagaaag	ttaaagaaat	togagatoga	atacaacqta	gagcagagga	gcttcgaaac	9180
actggaccct	ggggcctcct	cagccaatgg	atgccctgga	ttctcccctt	cttaggacct	9240
ctaggaggta	taatattgct	actcctcttt	ggaccctgta	tctttaacct	ccttgttaac	9300
tttatctctt	ccagaatcga	agctgtaaaa	ctacaaatgg	agcccaagat	gcagtccaag	9360
actaagatet	accgcagacc	cctagaccaa	cctgctagcc	cacgatetga	tottaatoac	9420
atcaaaggca	ccctcctga	ggaaatctca	actacacaac	ctctactacq	ccccaattca	9480
accadaggea	gttagagcgg	tctcggccaa	cctccccaac	agcacttagg	ttttcctatt	9540
geaggaagea	actgagagac	aggactaget	ggatttccta	agctactaa	gaatccctaa	9600
acctaactaa	gaaggtgacc	acatccacct	ttaaacacaa	ggcttgcaac	ttagetcaca	9660
cctcaccaat	cagagagete	acteseator	taattaggga	aadacaddad	otagadaaat	9720
acceateat	ctattgcctg	actadaatgc	saastaggea	atgataggag	tataaaccca	9780
agecaaceae	ccggcaacgg	agageacage	taaataaat	ccctttatat	aggaggteta	9840
ttttcatect	atttcactct	attaaatett	acaactacac	tettetaate	catatttatt	9900
acceptes	ctgagctttc	actadacete	caccactect	atttaccacc	accacacacc	9960
acggettgag	tcccatccct	gttcgtcatc	caccactgct	getatactec	taatacaaaa	10020
aggaaggaat	tgccgctccc	anteggaccate	aagggtgtcc	attattatt	catagetaag	10020
taaataaatt	catcctaatt	gagetgaaga	ctactcactc	actionstan	ttctcttctc	10140
tanacanan	cttctaatag	gagergaada	ctagecactg	ggccccatgg	tocattoctt	10200
rgacccacag	agaggagag	agerataca	agaagaagaa	gycccaayyt	atetteees	10200
gaalccalda	ggccaagaac	angtange	agaacacgag	tacaaataca	tagacasata	10200
atactacas	aaggaccccc	aaytaacaca	attactaca	ggcataacyca	agetgaate	10350
acggragage	aagaaaacag atgtcctatt	aagggccctg	tttctcccta	aaggagatta	agecettest	10300
						10440
LUAULLULUC	aagtagggct	cocactadag	cccaaaccaa	ccccaccc	ayatyatat	10422

```
<210> 4
<211> 2784
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 4
ctccttcagg agaacaaaga acaggccact acccaagaga agactggcaa ctagatttta 60
cccatatgcc caaatctcag ggatttcagt atctactagt ttgggtagat actttcactg 120
gttgggcaga ggccttcccc tgtaggacag aaaaggccca agaggtaata aacgttcatg 180
aaataattcc cagattcgga cttccccaag gcttacagag tgacaatggc cctgctttca 240
aggetacagt aacccaagga gtateccagg tgttaggtat acaatateae teacaetgeg 300
cctggaggcc acagtcctca ggaaaggtgg agaaaatgaa caaaacactc aaatgacatc 360
taaaaaagct aatccaggaa acccacctcg catggectge tetgttgeet atageettae 420
taaqaatccq aaactctccc caaaaaqcaq qacttaqtcc atacaaaatq ctqtatqqac 480
ggcccttcct aaccaatgaa cttgggcttg accgagagac agccaactta gttgcagaca 540
tcatctcctt agccaaatat caacaggttc ttaaaacatt acagggagcc tgtccccaag 600
aagagggaaa ggaactattc caccctggtg acatggtatt agtcaagtcc cttccctcta 660
attocccato cotagataca toctgggaag gaaactacco agocatttta totaccotaa 720 cggcagttaa agtggctgga gcggagtott ggatacatca cactcaagto aaaccotgga 780
tactgccaaa ggaactcaaa aatccatgag acaatgctag ctattcctgt gaacctctag 840
aggatctgcg cctgctcttc aaatgacaac cagggggaaa gtaactaaaa tcgtaaatcc 900
cotggecte cottateata titticott tactgitete tiacceccit teacteteae 960
tgcaccccgt ccatgccact gcaccccgtc catgccccgt ccatgccagt agetcccctt 1020
agcaagagtt tctatggaga atgcagcgtc ccggaaatat tgatgcccca ttgtatagga 1080
gtttatctaa gggaaccccc accttcactg cccacaccca tatgccccac aactgctata 1140
actotgocac totttgoatg catgoaaata otcattattg gacaggaaaa acgattaatc 1200
ccagttgtcc tggaggactt ggaggactca cttcactcat accagtatgt ctgatggggg 1260
tggagttcaa gatcaggcaa cagaaaaaca cataaaggaa gtaatctccc aactgacctg 1320
ggtacatage acceetggee cetacaaagg actagatete teaaaaetae atgaaaecet 1380
ccatacceat actggcctgg taagectatt taataccace etgactggge tecatgaggt 1440
ctcggcccaa aaccctacta actgttggat gtgcctcccc ctgcacttta ggccatacat 1500
ttcaatccct atacctgaac aatggaacaa cttcagcaca gaaataaaca ccacttctgt 1560
tttagtaggt cctctttcca atctggaaat aacccatacc tcaaacctca cctgtgtaaa 1620
atttagcaat actatagaca cagccaactc ccaatgcatc aggtgggtaa ctcctcccac 1680
acgaatagte tgectaceet caggaatatt ttttgtetgt ggtaceteag cetateattg 1740
tttgaatggc tcttcagaat ctgtgtgctt cctctcattc ttagtggccc ctatgcccat 1800
ctacactgaa caagatttat acaatcatgt catacctaag ccccgcaaca aaagagtacc 1860
cattetteet tttgttattg gageaggagt getaggegga gtagetaetg geattggegg 1920
tatcacaacc tctactcagt tctactacaa actgtctcaa gaactaaatg gtgacatgga 1980
atgggtcgct gataccctgg tcaccttgca agatcaactt aactccctag cagcagtagt 2040
ccttcaaaat cgaagagctt tagacttgct aaccgcggaa agcgggggaa cctttttatt 2100
tttagaggaa aaatgctgtt gttatgttaa tcaatccgga atcatcaccg agaaagttaa 2160
agaaattcaa ggtcgaatat aacgtagagc aaaggagctg caaaacactg gaccctgggg 2220
cctcctcagc caatggatgc cctggattct ccccttctta ggacctctag cagctataat 2280
attgttactc ctctttggac cctgtatctt taacctcctt gttaagtttg tcttttccag 2340
aatcgaagca gtaaaactac aaatcgttct tcaaatggag ccccagatgc agtccatgag 2400
taaaatctac cacggacccc tggaccggcc tgctagccca tgctctgatg ttaatgacat 2460
caaaggcacc cctcccgagg aaatctcaac tgcacaacct ctactacgcc ccaattcagc 2520
aggaagcagt tagagtggtt gttggccaac ctccccaaca gcagttgggt tttcctgttg 2580
agagggggga ctgagagaca ggaataacta gatttcctag accaactaag aatccctaag 2640
actagetggg aaggtgaceg ettecacett taaacacegg gettgeaact tageteaege 2700
ccaaccaatc agatactaaa gagagctcac taaaatgcta attaggcaaa aacaggagat 2760
aaagaaatag ccaatcatct gttg
```

PCT/FR99/01513

7

WO 99/67395

```
<210> 5
<211> 1799
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 5
gggattetta gteggeetag gaaateeage taateetgte teteagteee eecacteaac 60
aggaaaaccc aagtgctgtt ggggaggttg gctgacgacc agtctaactg cttcctgcgg 120
aattggggca tagtaggggt tgtgcagttg agatttcctc gggaggggtg cgttcgatat 180
cattacaatt ggagcatggg ctagtaggcc ggtccagggg tccacggtag atcttagtca 240
tggacttcat ctggggttcc atttgaagaa cgatttgtag ctttacaact ttgattctgg 300
aagagacaaa cttaacaagg aggttaaaga tacagggtcc aaagaggagt atcaatatta 360
qaqctqctag agatcctaag aaggggagaa tccagggcat ccattggctg aggaggcccc 420
agggtctggt gtttttgaag ctcctctgtt ctacgttgta ttcaatctcg aatttcttca 480
actttctctg tgacaattca ggattgatta acataataac aacattcttc cgctaaaata 540
acataataac aacattette eectaaaaat aaacagette eecetettte agaggttage 600
aagtctaaag ctcttcaatt ttgaaggact actgatgcta ggaagttaag ttgatcttgc 660
aaggtgacca gggagtcggc aacccattcc atgtcaccat tgagttcttg agatagtttg 720
tagtagaact gagtagaggt tgtggtaccg ccaatgccag aacctagtcc acctagcact 780
cctgctccga taacaaaagg aagaatgagt actcttttgt tgtggggctt aggtacaaca 840
taattgtata aatcttgttc agtgtaaatg gtcatggggg cactaagaat gagaggaagc 900 acatagattc tgaagagcca ttcaaacaac gataggctaa ggtaccacag acaaaaaata 960
ttcctgaggg taggcagact attcgtgtgg gaggagttac ccacctgatg cattgggagt 1020
tggttgtgtc tacagtattg ctaaatttta cacaggtgag gtttgaggta tgggttattt 1080
ccagattgga aacaagaggt cctactaaaa cggaagtggt gtttatttct gtgctgtagt 1140
tgttccattg ttcaggtaca gggattgaaa tgcatggcct gaaatacagg gggaggcaca 1200
accaacagtt agtagggttt tggaccgaga cctcatggag cccagtgagg gtggtattaa 1260
ataggettae caggeaagta tgggtatgga gggttteatg tagttttaag agatetagte 1320
ctttgtaggg gctaggggtg ctatgtaccc gggtcagttg ggaggttact tcctttacat 1380
gtttttctct tgcctgatct tgaactccac cccctcaga cataccagta tgggtgaagt 1440
aagtccgaca gacagtggct ccaagtcttc caggacaact aggattaatc attttccctg 1500
tccaataatg agtatttgca tgcatgcaaa gagtggcaga gttatagcag ttgtggggca 1560
tatqqqtqtq qqcaqtqaaq qtqqaqtttc ctttaggtaa actcctattt gatggggcat 1620
caatatttct gggaagccgc attcttcata gaaactcttg gtaaggggag ctgctggttg 1680
tacagcagca tggaggggt gcagtgagag tgaaaggggg taagagaaca gtaaagagaa 1740
aaatatgata agggagggcc atggggattt acgattttag ttactttcct cacggttgt 1799
<210> 6
<211> 1489
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 6
tggtgcttgc cccgggcact ctcagtcctg ctgctggatc atctggttag tggcttctga 60
ctcagaggac ctacgtcccc tggggcagtg ggccttacag tgattccctt gacacgaggt 120
gcatggacga gggggcggct tatttctatt tggacaatct tttttaaagt gtccttgtag 180
accgcactgg aagcaaaccc tattaggcat tigatttgcc tagettttcc cttttccagt 240
gcctccaaag tccgcttgcc tgagggccat gactaaagcg gtggcctttt ttttatccca 300
tttgtcccat tctgcctgct catcctgatc tctattataa aaaactgagg ttgccaagtt 360
caatagggtt totaagtttt gttoogggco taaggcagac ttttgaagtt ttttootaat 420
gtctgtagct gactgagtga taaacttatc ctttaagatt agttggcctt cagtagagtc 480
agttgacaga gagaggtatg cttcctcaat gcctccgtta gtcactccag aaaggcggta 540
ggattttctt cctttccctg tgttatagtg gacatcattg aataactcac aggcttcttt 600
ctagttttcc ttagtccttc tagcacgcaa gttagcaaat gtctgcggca ccaatctcca 660
tgttctgatt ctgtgtccca gtgagggtct acactgggaa ctgcctgctg gcctgtgggg 720
aatcgttctc tttcctctgt tgtcgaccta tcattgacct gactgagata ccagagatcg 780
ccaaactete aggetgeagt taeggegaea ettetgteat ttggggttag tgtetgattt 840
```

```
agcaqtaaca ttatatctct ccatatcaga tcaaaggatt gtcctaaacc ttgtaaaaca 900
tcaatatagc cattagggtt atctgagaat ttacctaggt ctattttaat ttaaagtctg 960
ggagagaaaa aggcacatgc actetggetg ggccgaatte tetteetees actgegtetg 1020
agagagaaaa aggtacgtgc actotggctg ggccgaattc tectescace gettggaggg 1080
ggcataatcg gggaatattg gcattctttg gttagttgtt tacccctttg tctatctcct 1140
tttggaccgt ttgggttgaa ggggggtcct tattatttgg ggaaggagtc tgggggatgc 1200
tggggtaggg aggtagactc tgagggcttc ctgtagggca taaatcacac tttttacata 1260
attgcgagtt gtctcttaat gaaaagaaag tttgtacgta tgacacttca caccatttgc 1320
cttctttct acaaaagagg tctagctgta agatggtgtt ataatttatg cttccctcag 1380
gatgccaggt ttctcccct taaagagtat atcgttgcca ggcggtactg cagaagaata 1440
tgtctttttt ttcttagcat ctgagagtca aattggtccc aattctcca
<210> 7
<211> 1216
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 7
taaagataca gggattgaaa tgtatggcct gaagtgcagg gtcatatagg tgtgggtggt 60
gaaaatgggg tttcctttag aaaaactcct atacgatggg tcatcaatat ttccaggaag 120
ccgcattctc catagaagct cttggtaatg ggagctactg gtagtacagt ggcatggagg 180
gggtgcagtg agagtgaaag agggtaaaag aacagtaaag agaaaaatat gataagggag 240
gggttcagtg agagtgaaag ggggtaaqag aacagtaaag aaaaaaatat gacaaggagg 300
gccatgagga tctacgattc tagttacttt cctcacggtt gtcgcttgaa gagcaggtgc 360
agatecteta gaggtteaca ggaatageta gegttgtete etggatttte gggtteettt 420
accgcagttg gggtagataa aatgactggg tagggtcctt cccaggatgt atctaaggat 540
ggggacttag aaggaaggga cttgactaat accatgtcac cagggtgcaa taattacttt 600
ccctcttctc gggaacaggt tccctgtaat gttttaagaa cttgttgata tttggccaag 660
gaggtgatgt ctgcaactaa gctggccatc tctcggtcaa gcacaaggtc cttggttagg 720 aagggccatc catacagcat tttgtatggg ctaagtcctg ctttttgggg agagttttgg 780
attettagta aggetgtagg caacagagca ggecatgcaa ggtgggttte ttgggttage 840
ttttttaaat gtcgtttgag tgcttcattc attttcttga cttttcctga ggattgtggc 900
ctccacgcgc agtgtaagtg atattgtatg cctaatgcct gggatactcc ctgggttact 960
gtagccttga aaacggggcc attgtcactc tgtaagcctc ggggaagtcc gaatctggga 1020
attatttcat qaattaqtqc ctttattaca tcttqqtcct tttctqtcct acaaaggaag 1080
gcctctgccc aaccagtgaa aatatctacc cagactagta gatactgaaa tccctgagat 1140
ttgggcatgt gggtaaaatc tagttgccag tcttctcctg agtaatggcc tgttctttgt 1200
tctcctgaag gagctt
                                                                  1216
<210> 8
<211> 976
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 8
agtgataatg gaatacttga aagtaatccc ctcactccag gaactagtgc tgagctggcc 60
aaactaatag ccctcactcg ggcactagaa ttaggagaag agaaaagggt aaatatatat 120
acagactata agtatgctta cctagtcctt catgcccatg cagcaatatg gagagaaagg 180
gaattcctaa cttccaaagg aacacctatc aaacatcagg aagccattag gatattatta 240
ttggtggtac agaaacctaa agaggtggca gtcctacact gctggggtca tcagaaaaaa 300
aaggaaaggg aaatagaagg gaactaccaa gcagatattg aagccaaaag agccgcaagg 360
caggaccete cattagaaat gettatagaa ggacceetag tgtggggtaa ceceeteeag 420
gaaagcaatc cccagtactc agcaggagaa ataaaatgga gaacctcacg aggacatact 480
ttcctccct caggatggct agccaccaaa gaaggaaaaa tgcttttgcc tgcagctaac 540
caatggaaat tacttaaaac ccttcaccaa acctttcact taggattgat agcacccatc 600
```

```
agatggccaa attattattt actggatcag gccttttcaa aactatcaag caggtagtca 660
gggcctgtaa agtgtgccaa agaaataatc tcctgcactg caagccatac atttcaatcc 720
ctgtatcttt aacctccttg ttaagtttgt ctcttccaga atcaaagctg taaaactaca 780
aatggttett caaatggagt eteagatgea gteeatgaet aagatataee geageeeeet 840
qqaqqqqqcc tqctaqccca tqctccaatg ttaatgacat cgaaggcacc cctcccgggg 900
aaatctcaac tgcacaaccc ctactatgtc ccaattcagc aggaagcagt taaagcggtc 960
atcggccaac ctcccc
<210> 9
<211> 942
<212> ADN
<213> Homo sapiens
agaggagaac agcagcataa gcggctggca gaggtaggga aaqaccagca agaaqaaaaa 60
aqaqaaaqaq aaaqaqaaag tcagagaaag agacagagag aggaagagac aaagagacag 120
aaagtcaaag aggtagtagt cagaaacaga gacaaaaaaa aggagtcaga aagagggaca 180
gacacagaaa gtcaaaaaaa aagttaagaa gaaaggaaaa gacaaagaag aagtcgaaga 240
ggagaaagag agagatagaa gtagtaaaga aaaaaacagc atatcccatt cctttaaagc 300
cagggtaaat ttctatctac ccagccaagg catattctac ttatgtggat cttcaaccca 360
tatctqcctc tcagacaqtt tgcaagaaat aatgaaatct atccttactt tacaatccca 420
aatagactct ttggcagcag tgactctcca aaactgcaga ggcctagacc tcctcactgc 480
tgaaaaagga ggacactaca cettettagg ggaagaatgt tgtttttaca ctaaccagte 540
qqqqataqta tqaqatqctq cccqqaqttt acaggaaaag gcttctgaaa tcagacaacg 600
cctttcaaat tcttatacca acttctggag ttaggcaaca tggcttctcc cctttctagg 660
toctgtggca gccatcttgc tgttactcgc ctttgggccc tgtattttta accttcttgt 720
caaatttgtt toototagaa togaggooat caagctacag atggtottac aaatggaacc 780
ccaaaagagt tcaactaaca acttctaccg aggaccectg gatcaaccca ctggcacttc 840
ccctggccta gagagttccc ctctgaagga caccgcaact ggaggccct tctttgcccc 900
atccagcagg agtagctaga gtggtcatcg gccaaattgc ca
                                                                  942
<210> 10
<211> 1375
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 10
ccccaatatt ctctttctga tggggaaaaa tggccacctg agggaagcac aaattacaat 60
actatectge agettgatet tttetgtaag agggaaggea aatggagtga aatacettat 120
gtccaagctt tcttttcatt gagggagaat acacaactat gcaaagcttg caatttacat 180
cccacaggag gacccctcag cttaccccca tatcctagcc tccctatagc ttcccttcct 240
attgatgata ctcctcctct aatctcccct gcccagaagg aaataagcaa agaaatctcc 300
aaaqqtccac aaaaaccccc qqqctatcqq ttatqtcccc ttcaaqctqt agggggaggg 360
gaatttggcc caacccgggt gcatgtcccc ttctccctct ctgatttaaa gcagatcagg 420
cagacctggg gaagttttca gatgatcctg ataggtacat agatgtccta cagggtctag 480
ggcaaacctt tgacctcact tggagagacg tcatgctact gttagatcaa accctggcct 540
ttaatgaaaa gaatgcggct ttagctgcag cctgagagtt tggagatacc tggtatccta 600
gtcaagtaaa tgaaagaatg acagccgaag aaagggacaa cttccctact ggtcagcaag 660
ccatccccag tatggatccc cactgggact ttgactcaga tcatggggac tggagtcgta 720
aacatctgtt gatctgtgtt ctggaaggac taaggagaat tgggaaaaag cccatgaatt 780
attcaatgat atccaccata acccagggaa aggaagaaaa tccttctgcc ttcctcgagc 840
ggctacaaga ggccttaaga aaatatactc ccctgtcacc cgaatcactc gagggtcaat 900
tgattctaaa agataagttt attacccaat cagccacaga tatcaggaga aagctccaaa 960
agcaagccct gagccctgaa caaaatctag agacattatt aaacctggca accttggtgt 1020
tctataatag ggaccaagag gaacaggccc aaaaggaaaa gcgagatcag agaaaggccg 1080
cagcettagt catggeette agacaaacaa acettggtgg ttcagagagg tcagaaaatg 1140
```

```
gagcaggcca atcacctggt acggcttgtt atcagtgcgg tttactagga cactttaaaa 1200
aaqattgtcc aataagaaac aaqctgcccc ctcatccgtg tccactatgc cgaggcaatc 1260
actggaaggt gcactgcccc agaggatgaa ggttccctgg gttagaagcc cccaaccaqa 1320
tgatccaaca acaggactga gggtgcccgg ggcaagcacc agctcatgtc atcac
<210> 11
<211> 944
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 11
acctaggagg aactgtcttc aggacaggac tatagatgct tcctcccagg cgattaaggg 60
aaaaagacac aatgggtatt caqtaaqtga taaggaaact cttgtaqaag caqagttagg 120
aaaattgcct aataattggt ctqctcaaat gtgcgagctg tttgcactca gccaaacctt 180
aaaagtatta cagaatcagg aagaagccat ctataccaat tctaagttaa tatggactga 240
acgagaactt attaatagca aagaataatt gaaatcccaa acttacaagg ttttcaacaa 300
aagcacagtt tgctaaaagt taactgtgta acatgtatta tcctactacc acaaactctc 360
aaatgattto toagacagtt tgcaagaaac aatgaaacot atoottacto tacaatooca 420
aatagactct ttggcagcag tgactctcca aaaccaccaa ggcctagacc tcctcactgc 480
tgagaaagga ggactctgca ccttcttagg ggaagattgt tgtttttaca ctaaccagtc 540
agggatagtg tgagatgcca cccaqcgttt acaggaaaag gcttctgaaa tcagacacaa 600
tgcttttcaa accttatagc aacctctgga gttcggcgac tggcttttcc cctttctagg 660
tectgtgaca gecatettge tattactege ettegggeee tgtattttta acctectegt 720
caaatttgtt tcctctagga tcgaggccat caagctacag atggtcttac aaatggaacc 780
ccaaatgagc togactaaca acttotactg aggacccotg gaccgaccca ctggcccttt 840
aactggctta aagagtttcc ctctggagga cactacaact gcagggcccc ttctttgccc 900
catccacagg aagttagcta gagcagtcat cacccaattc ccaa
<210> 12
<211> 963
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 12
tacaggaacc ccataatacg teettggcaa attetattca getecaactg ctaggagtgg 60
cccatttgtc ctgaaccctc aaatcatggg aatgagaaat gaatttagac tgaccacagc 120
ccttatgagt tttcagctac aggggtgtat agaaccctga taaggagttt tctttgtgtg 180
tggaagatcc ttctatattt gcctccccac caactggaca ggaacttgta ctttagccta 240
catagtacct cctgtgactt atccttttca gaagaggcag tagctgtgcc cattcatgct 300
aagettcage egagageaat etcactaett eetetattgg etggtttagg atttactace 360
acctaggaag tggactcaca gcctagatga aatctctctc caacttactc aaatccagga 420
ccaaatagac tcattagcag ctgtggttct ccgaaccagt gagcactaga tctccaatct 480
cctcactgcc gaaaggggag gaacatgcct ttttctgaac aaggaatgtt gtttttatgt 540
caataaatca ggcatagtga gagatggaat taaatgactt caggatagag ctagcagact 600
acatggtggg acaaccgaaa ctacctcagg gttctcacag cctgttctcc actggcttct 660 tccattttta ggtcccttcc ttatgattat tctaggagta acctttggcc catgtctttt 720
cagtteette ateetteegt ttetteetga atagaateaa tgaaactaga aatgttaetg 780
cagatggaac ctcagatgac ttcaaccagc acctattatc aaggaccct aaaccagcct 840
gccggcccat acccggacgt tgacacccaa accacctctc acgaggaaac ctcagctaca 900
gaaccccttc tatgccccta ttcagcagga agcaattaga gtggtcatcc tcccacaccc 960
                                                                    963
caa
```

```
<210> 13
<211> 1362
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 13
ccacaatatc ctcttccagg aggagaacga tggccacctg agggaagtat acactataat 60
accatectge aactagatet gttttgtaaa caagaaggea agtggattta ggtaccatat 120
gttcagacct ttttctcatt aagggatgat aacccacgat tgtgtaagac atgtaacctg 180
caccccacag ggagtcctca aattctaccc ccatacccag tecteccac ggeteeteet 240
actaatgcca aaccctctct ggcttctaca gcccaaaagg gaacaaataa aagagccttc 300
agagagccaa gagaccccac tggcccctgg ctatgtcctc ttcaggctgt aggagggaa 360
tttggcccaa cccgagtaca tgttcccttt tctctctctg atctaaagca aattaaggca 420
gacttggatg aaagttctca gatgacccca atagatacgt agatggcctg ctgggtctgg 480
gacaatettt tgacetttee tggagagaga teatgttatt gettgateag acetaacete 540
taatgagaag aatgctgctt taacaggagc ccgagagttt ggggatacct ggtacctcag 600
ttaagtaagt gatagaatga catcagaaga gagcagtttc ctactggcca gcaagcagtc 660
cccagtatgg atccccactg ggaccctgac tcggatcatg gggactggag tcacaaacat 720
ttactgacct gtatcctaga agggttaagg agaactagga aaaagcccat gaactattca 780
atgatgtcta ctataaccca agggaaggaa gaaaacccta ttgccttcct caaaaggctg 840
agggaggett tgagaaaata tacteeettg teaceagatt eeetegaagg eeagttaatt 900
ttaaaggaca aatttattac tcagtcagct gcagacatta ggaaaaagct ccaaaagtta 960
gccttgggcc gagcaaaatt tggaggcatc attaaacctg gcaacctcag tgttctatca 1020
tagggaccaa gaggaacagg ccgaaaagga aaagcaggat aagagaaagg ctgcagattt 1080
agtcatgccc tcagacaaac cttggcggtt caaagaggag aaaaaatgga gcaggccaat 1140
cacccagcag ggcttattat cagtgcagtt tacaaggaca ctttaaacaa gattgtccaa 1200
agagaaataa geegeeetet cacceatgte cactatgeea aggtgateae tggaaggeae 1260
actgtcccag aggacaaagg ttctctgggc cagaagtccc caaccagatg atccaqcaac 1320
aggatggagg gtgcccgggg caagcaccag ctcgtgttgt ca
<210> 14
<211> 945
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 14
ttgcagatca atctcagact gctgtgctag caatgagtga ggcttcgtgg gcatgggacc 60
ctctgagcca ggcatgggat ataatgtcct tgtgtgccat ttgctaagac tgttggaata 120
gcacagtatt agggtgggag tggcccgatt ttccaggtgc tgtctgtcac cgcttccctt 180
ggctaggaaa gagaattccc tgaccccttg ttcttcccag gtaaggcagt gcctcaccct 240
getteagete acacteaggt gactgeacce actgteetge ecceaetgte ggacaageee 300
cagtgagatg aacctggtac ctcagttgga aatgcagaaa tcacctgtct tctgcgtcac 360
tcacactggg agctgtagac tggagctgtt cctatttggc catcttggaa ccatctccca 420
aatagactct ttggcagcag tgactctcca aaaccaccaa ggcctagacc tcctcattgc 480
tgagaaagga ggactctgca ccttcttagg ggaggagtgt tgtttttata ctgaccagtc 540
agggatggta cgagatgcca cccgatgttt acaggaaaag gcttctgaaa tcacacaaca 600
cettteaaac tettatacca acctetggag ttgggcaaca tggettetee cetttetegg 660
toccattgca gocatottgc tattactcgc cttcaggetg tgtattttta acctecttgt 720
caaatttgtt teetetagaa ttgaggeegt caagetacag atggtettae aaatgggace 780
ccaaatgage tcaactaaca acttetgeea aggaceeetg gaceaacetg etggeeettt 840
cactggcctt aagagttccc ctctggaggg cactacaact gcagggcccc ttctttgccc 900
ctatccagca ggaagtagct agagcagtca tcacccaatt cccaa
                                                                  945
```

PCT/FR99/01513

```
<210> 15
<211> 939
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 15
agagetacet tggcaagtae tetaggagta tgggaaaatg aaaacaacaa acteacacae 60
cattttaaca tacacaatca ggtctgccca cccagcaagg tatattcttt gtatgtggaa 120
categaceta tatetgeete eccaetaaet agacageeae etgaatetta gtetttetaa 180
gtoccaacag taacattgcc ccaggaaatc agaccatatc agtatccctc aaagctcaag 240
totgtoagtg cagagocata caactaatac coctacttat agggtaagga atggctactg 300
ctacaggaac cagaatagct agtttgttta cttcattatc ctactaccac acactetcaa 360
atgatttctc agacagtttg caagaaataa cgaaatctat ccttactcta caatcccaaa 420
tagacteett ggeageagtg accetecaaa acggetgagg cetagacete etcaetgeea 480
agaaaggagg actctgcatt ttcttagggg aagagtgttt ttacactaac cagtcaggga 540
cagtatgaga tgccactcgg agtttacagg aaaaggcttc tgaagtcaga caatgccttt 600
caaactetat accaaactet ggagttggge aacatggett eteceettte taggteeegt 660
gacagocato ttgctattat ttgcctttga gccctgtatt tttaatotoc ttttcaaatt 720
tgtttcctct ggatcgaggc catcgagcta cagatggtct tcacaaatgg aaccccaaat 780
gageteaact aacaacttet actgaggace cetggactaa cetgetgace ettteactgg 840
cctgaagaat tcccctctgg aggacactac aactgcaggg ctccttcttt gcccctatcc 900
agcaggaagt agctagagct gtcattgcct aattcctaa
<210> 16
<211> 979
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 16
agtgataatg gaatacttga aagtaatccc ctcactcccc aggaactagt gctcagctgg 60
cagaactaat agccctcact cgggtactag aatcaggaga aggaaaaagg gtaaatatat 120
atacagacto taagtgtgct tacctagtco tocatgcoca tgcagcaata tggagagaaa 180
gggaatteet aactteegag ggaacaeeta teaaacatea ggaageeatt aggaaattat 240
tattggctgt acagaaacct aaagaggtgg cagttttaca ctgccggggt catcagaaag 300
gaaaggaaag ggaaatacaa gggagccacc aagttgatat tgaagtcaaa agagccacaa 360
ggctggaccc tccattagaa atgcttatag gaggacccct agtatggggt aatcccctcc 420
qqqaaqccaa qcccaqtac tcaqcaqqaq aaataqaata qqqaacttca tqaqqacata 480
cttccctccc ctccagatgg ctagccacca ataaaggaaa aatacttttg cctgcagcta 540
accaatagaa attacttaaa acccttcatc aaaccttcca cttaggcatt gatagcaccc 600
atgagatggc caaattatta tttactggac caggcctttt caaaactatc aagcagatag 660
tcagggcctg taaagtctgc caaagaaata atcccctgca ctgcaggcca tacatttcaa 720
tccctgtatc tttaacctcc ttcttaaatt tgtctcttcc agaatcaaag ctgtaaaatt 780
acaaatagtt cttcaaatgg agccacagat gcagtccatg actaagatcc accacagacc 840
cctggaccag cctgctagcc catgctccaa tgttaatgac atcgaaggca ccccctcctg 900
aggaaatctc aactgcacaa cccctactac gccccaattc agcagaaagc agttagagtg 960
                                                                  979
gtcatcagcc aacctcccc
<210> 17
<211> 1774
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 17
catgctggta aaggaccgct agaatccagc agccaggacc actttctttg tggtcaaqaa 60
aggtgggaaa acaggtgcag gactgctaca ctggtaagca taactaatcc gataagcaga 120
ggtccatggg tggttacgca ccctggaaag gaataagcat taggactata gaggacactc 180
```

<213> Homo sapiens

```
taggactaat gctcatcgga aaatgactag gggtactggc atccctatgt tctttttca 240
gatgggaaat gttcccccca aggcagaaat gcccctaaga tgtattctgg agaaatggga 300
ccaatctgac catcagacac taagaaagaa atgacttata ttcttctgca gtaccacctg 360
gccacaatat cttcttcaag gggcagaaac ctggcctcct gagggaagta taaattataa 420
caccatctta cagctagacc tcttttgtag aaaagaaggc aaatggagtg aagtgccata 480
tgtacaaact ttcttttcat taagagataa ctcccaatta tgtaaaaagt gtgatttatg 540
ccctacagga agccctcaga gtctacctcc cgaccccagc aagaccccaa ctccttctcc 600
aactaataag gaccccctt caacccaaat ggtccaaaag gagatagaca aaggggtaaa 660
caatgaacca aagagtgcca atattacacg attatactcg ctccaagcag tgggaggaga 720
atttggccca gccagcgtgc atgtaccttt ttctctctca gatttaaagc aaattaaaat 780
agacctaggt aaattctcag ataaccctga tggctatatt gatgttttac aagggttagg 840
acaatccttt gatctgacat ggagagatat aatgttactg ctaaatcaga cactaacccc 900
aaatgaaaaa agtgctgcca taacagcagc ctgagagttt ggcgaactct ggtatctcag 960
tcaggtcaat gataggatga caacagatga aagagaatga ttccccacag gccagcaggc 1020
agttcccagt gtagaccctc attaggacac agaatcagaa cttggagatt ggtgccacag 1080
acatttgcta acttgcgtgc tagaaggact aaggaaaact aggaagaagc ccatgaatta 1140
ttcaatgatg tcccctataa cacagggaaa ggaagaaaat cctactgcct ttctggagag 1200
actaagggaa ggattgagga agcatacctc cctgtcacct gactctatta aaggccaact 1260
aatcttaaag gataagttta tcactcagtc agctgcagag attaagaaaa aacttcaaaa 1320
gtatgcctta ggcccagagc aaaacttaga aaccctactg aacttggcaa cctcagtttt 1380
ttataataga gatcaggaag agcaggggaa tgggacaaat gggataaaaa aaaaaaaaa 1440
aggtgactgc tttagtcgtg gccctcaggc aaatggactt tggaggctcc agaaaaggga 1500
aaagctgagc aaattgaatg cctaacaggg cttgcttcta gtgtggtcta caaggacact 1560
ttaaaaaaga ttgtccaagt agaaacaagc tgccccttg tccatgcccc ttatgtcaag 1620
ggaatcactg gaaggcccac tgccccagga gatgaaggtc ctctgagtca gaagccacta 1680
accagataat ccagcagcag gactgaggat gcccagggca agcgccagcc catgccatca 1740
ccctcacaga gccttgggta tgcttgacca ttga
<210> 18
<211> 938
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 18
tgtaggaaga actcccttca ggacaggaca atagatggtt cctcccaggt gattaaggaa 60
aaaagacaca gtattcagta agtgataagg aaactcttgt agaagcagag ttagaaaaat 120
tgcctaataa ttggtctgct caaatgtgtg agttgtttgc actcagccaa atcttaaagt 180
acttacagaa tcaggaagca gccatctata ccaattctaa gttaatatgg actaaacgag 240
gttttattag tagcaaagaa aaattaaaat cccaaactta caaggttttc aactaaagtt 300
tgccaaaagt taacagtgta acatgtatta tcctactatc acacactctc aaaggatitc 360
tcagacagtt tgcaagaaat aacgtaatct atccttactc tacagtccca aatagactct 420
ttggtagcag tgactctcca aaactgccga ggtctagacc tcctcaatgc tgagaaagga 480
gaactctgca ccttcttagg ggaagagtgc tgtttttaca ctaaccagtc agggatagta 540
tgagatactg cctgacgttt acaggaaaag gcttctgaaa tcagacaacg cctttcaagc 600
tottatacca acctotggag ttgggcaaca tggcttotoc cottgctagg tootgtggca 660
gccatcttgc tattacttgc cttcgggccc tgtattttta acctccttgt caaatttgtt 720
tcctctagga tcaaggccat caagctacag atggtcttac aaatggaacc ccaaatgagc 780
tcaactaaca acttctactg aggacacctg gactgaccca ctggcccttt cactggccta 840
aagagttccc ttctggagga cactacaact gcagggcccc gtcttcaccc ctatccagca 900
ggaagtagct agatcagtca ttgcccaatt cccaacag
<210> 19
<211> 1308
<212> ADN
```

```
<400> 19
gatgcttgcc ccaggcaccc tcagtcctqt tgttggatca tctggtcggg qqcttctqqc 60
ccaaagaacc tttgtcctct gaggcagtgc accttccagt gattgcctca gcattgtgga 120
catgggcaag ggggcagctt gtttctcact ggacaatctt ttttaaggtg tccttccaaa 180
ccacactggt aacaagccct accaggtgat tggcctgctc tattttctgt cctctctgaa 240
ccaccaaggt ttgtctgtct gagggtcatg actaaggctg tggcctttct ctgatcttgc 300
ttttcctttt tggcctgttc ctcttggtac ctattataga acactgaggt tgccaggttt 360
aacaatggct ccagattttg ttcagggcac agggctcatt ttggagcttt ctcctgatat 420
ctgcagctga ttgggtaata aacttatctt ttaggatcaa ttgactctca agagagttgg 480
gtgacagggg agtatatttc cttgaggcct cccatagccg ctctaggaag gcagaaggat 540
tttcttcctt tccctgagtt ataaaagaca tcattgaaca actcatggac tttttcccaa 600
ttctccgtag tccttctaga acacaggtca gcagatgttt acgactccag tccccatgat 660
ctgagtctag acaccagtgg ggatccatac tggggatggc ctgctgactg gtagggaatt 720
tgtccctttc tttggctgtc attctatcat ttacttgact aagataccaa gtatctccaa 780
atteteagge tgeagetaaa getgeattet ttteattaaa ggeeagggtt tgatetaata 840
gcatgacatc tctccaagtg aggtcaaagg tttgccctag atccatagga catcagagaa 900
ggagaagggg acatacacct gagttagcca aattcccctc cctctacagc ttgaagggga 960
cataagcaat agcctgggga tttttgtggt cctttggaga tttctttgct tgtttccttc 1020
tgggtgggg agattagagg aggcttatca gtaataggaa ggggagctat agggaggcta 1080
ggatatgggg gtaagctgag aggtcatctt gtgggatgta aattgcaagc tttgcatagt 1140
tgtggattit cettacaatg aaaataaage ttggacataa ggtatttcae teeatttgee 1200
ttccctctta cagaaaaggt caagctgcag gatagtactg taatttatac ttccttcagg 1260
tggccatttc ttcccatcag agagagaata ctggggctgg gccatagt
<210> 20
<211> 711
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 20
actgagagac aggactaget ggattteeta ggeegactaa qaateeetaa qeetagetqq 60
gaaggtgacc acgtccacct ttaaacacgg ggcttgcaac ttagctcaca cctgaccaat 120
cagagagete actaaaatge taattaggea aagacaggag gtaaagaaat agecaateat 180
ctattgcctg agagcacage aggagggaca acaatcggga tataaaccca ggcattcgag 240
ctggcaacag cagccccct ttgggtccct tccctttgta tgggagctgt tttcatgcta 300
tttcactcta ttaaatcttg caactgcact cttctggtcc atgtttctta cggctcgagc 360
tgagcttttg ctcaccgtcc accactgctg tttgccacca ccgcagacct gccgctgact 420
cocatecete tggatectge agggtgteeg etgtgeteet gatecagega ggegeecatt 480
gccgctccca attgggctaa aggcttgcca ttgttcctgc acggctaagt gcctgggttt 540
gttctaattg agctgaacac tagtcactgg gttccatggt tctcttctgt gacccacggc 600
ttctaataga actataacac ttaccacatg gcccaagatt ccattccttg gaatccgtga 660
ggccaaqaac tccaqqtcaq aqaatacqaq gcttqccacc atcttqqaaq c
<210> 21
<211> 711
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 21
actgagagac aggactaget ggattteeta ggetgaetaa gaateeetaa geetagetgg 60
gaaggtgacc acatccacct ttaaacacgg ggcttgcaac ttagctcaca cctgaccaat 120
cagagagete actaaaatge taattaggea aagacaggag gtaaagaaat ageeaateat 180
ctattgcctg agagcacagc aggagggaca atgatcggga tataaaccca agtcttcgag 240 ccggcaacgg caacccctt tgggtcccct ccctttgtat gggagctctg ttttcatgct 300
atttcactct attaaatctt gcaactgcac tcttctggtc catgtttctt acggcttgag 360
ctgagettte getegecate caccactget gtttgeegee acegeagace egeegetgae 420
```

catcctaatt gagetgaaca ctagtcactg ggttccatgg ttetettetg tgacccacag 60 ettetaatag agetataaca etcacegeat ggeccaaggt tecatteett gaatecataa 66													540 600			
<210> 22 <211> 2055 <212> ADN <213> Homo sapiens																
<220> <221> CDS <222> (1)(2055)																
<400> ccc a Pro I	aag	aca														48
caa c Gln G												tga		gag Glu		96
aaa q Lys G																144
tct a																192
att t Ile I 65																240
ata o			_	tga 85										cct Pro 95		288
aat o Asn I																336
cgc o											taa		aaa Lys		taa	384
atc o																432
ccc t Pro 5 145																480

							cta Leu									528
							agt Ser									576
							cgc Arg 200									624
							tat Tyr									672
							gtc Val									720
							ggt Gly									768
							tcc Ser									816
							gat Asp 280									864
cgt Arg	acc Thr 290	cat His	act Thr	egc Arg	ctg Leu	gta Val 295	agc Ser	cta Leu	ttt Phe	aat Asn	acc Thr 300	acc Thr	ctc Leu	act Thr	ggg Gly	912
							aac Asn									960
							gtt Val									1008
							aac Asn									1056
							acc Thr 360									1104
							aca Thr									1152

						- 1-								t- 1- t-		1000
_							_	_				gga Gly				1200
												tct Ser				1248
	_									-		atc Ile			_	1296
caa Gln	gat Asp	tta Leu 435	tac Tyr	agt Ser	tat Tyr	gtc Val	ata Ile 440	tct Ser	aag Lys	ccc Pro	cgc Arg	aac Asn 445	aaa Lys	aga Arg	gta Val	1344
												ggt Gly				1392
										-		tac Tyr				1440
												gac Asp				1488
												gtc Val				1536
												gga Gly 525				1584
												tcc Ser				1632
												cgt Arg				1680
												caa Gln				1728
												ata Ile				1776
ctc Leu	ttt Phe	gga Gly 595	ccc Pro	tgt Cys	atc Ile	ttt Phe	aac Asn 600	ctc Leu	ctt Leu	gtt Val	aac Asn	ttt Phe 605	gtc Val	tct Ser	tcc Ser	1824

18

										10							
			gaa Glu														1872
Т			atc Ile														1920
			aat Asn														1968
			cta Leu										tag		ggt Gly		2016
			acc Thr 675										tga 685				2055
< <	211 212	)> 23 .> 28 ?> PF 8> Ho	3	sapie	ens												
		)> 23 Lys	3 Thr	Ala	Asn 5	Leu	Val	Ala	Asp	Ile 10	Thr	Ser	Leu	Ala	Lys 15	Tyr	
G	ln	Gln	Val	Leu 20	Lys	Thr	Leu	Gln	Gly 25	Thr	Tyr	Pro					
< <	211 212	)> 24 .> 55 ?> PF 3> Ho	5	sapie	ens	•											
		)> 24 Glu	l Gly	Lys	Glu 5	Leu	Phe	His	Pro	Cys 10	Asp	Met	Val	Leu	Val 15	Lys	
S	er	Leu	Pro	Ser 20	Asn	Ser	Pro	Ser	Leu 25	Asp	Thr	Ser	Trp	Glu 30	Gly	Pro	
Т	yr	Pro	Val 35	Ile	Leu	Ser	Thr	Pro 40	Thr	Ala	Val	Lys	Val 45	Ala	Gly	Val	
G	lu	Ser 50	Trp	Ile	His	His	Thr 55										
		)> 25 L> 38															

<210> 25 <211> 38 <212> PRT <213> Homo sapiens

19

<400> 25 Val Lys Ser Trp Ile Leu Pro Lys Glu Pro Glu Asn Pro Gly Asp Asn Ala Ser Tyr Ser Cys Glu Pro Leu Glu Asp Leu Arg Leu Leu Phe Lys Gln Gln Pro Gly Gly Lys 35 <210> 26 <211> 540 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 26 Ile Pro Met Ala Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val Leu Leu 10 Pro Ser Phe Thr Leu Thr Ala Pro Pro Pro Cys Arg Cys Met Thr Ser Ser Ser Pro Tyr Gln Glu Phe Leu Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn Ile Asp Ala Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Ser Lys Gly Thr Pro Thr Phe Thr Ala His Thr His Met Pro Arg Asn Cys Tyr His Ser Ala Thr Leu Cys Met His Ala Asn Thr His Tyr Trp Thr Gly Lys Met Ile Asn Pro Ser Cys Pro Gly Gly Leu Gly Val Thr Val Cys Trp Thr Tyr Phe Thr Gln Thr Gly Met Ser Asp Gly Gly Gly Val Gln Asp Gln Ala Arg Glu Lys His Val Lys Glu Val Ile Ser Gln Leu Thr Arg Val His Gly Thr Ser Ser Pro Tyr Lys Gly Leu Asp Leu Ser Lys Leu His Glu Thr Leu 150 Arg Thr His Thr Arg Leu Val Ser Leu Phe Asn Thr Thr Leu Thr Gly Leu His Glu Val Ser Ala Gln Asn Pro Thr Asn Cys Trp Ile Cys Leu 185 Pro Leu Asn Phe Arg Pro Tyr Val Ser Ile Pro Val Pro Glu Gln Trp 200 Asn Asn Phe Ser Thr Glu Ile Asn Thr Thr Ser Val Leu Val Gly Pro

Leu 225	Val	Ser	Asn	Leu	Glu 230	Ile	Thr	His	Thr	Ser 235	Asn	Leu	Thr	Cys	Val 240
Lys	Phe	Ser	Asn	Thr 245	Thr	Tyr	Thr	Thr	Asn 250	Ser	Gln	Cys	Ile	Arg 255	Trp
Val	Thr	Pro	Pro 260	Thr	Gln	Ile	Val	Cys 265	Leu	Pro	Ser	Gly	Ile 270	Phe	Phe
Val	Cys	Gly 275	Thr	Ser	Ala	Tyr	Arg 280	Cys	Leu	Asn	Gly	Ser 285	Ser	Glu	Ser
Met	Cys 290	Phe	Leu	Ser	Phe	Leu 295	Val	Pro	Pro	Met	Thr 300	Ile	Tyr	Thr	Glu
Gln 305	Asp	Leu	Tyr	Ser	Tyr 310	Val	Ile	Ser	Lys	Pro 315	Arg	Asn	Lys	Arg	Val 320
Pro	Ile	Leu	Pro	Phe 325	Val	Ile	Gly	Ala	Gly 330	Val	Leu	Gly	Ala	Leu 335	Gly
Thr	Gly	Ile	Gly 340	Gly	Ile	Thr	Thr	Ser 345	Thr	Gln	Phe	Tyr	Tyr 350	Lys	Leu
Ser	Gln	Glu 355	Leu	Asn	Gly	Asp	Met 360	Glu	Arg	Val	Ala	Asp 365	Ser	Leu	Val
Thr	Leu 370	Gln	Asp	Gln	Leu	Asn 375	Ser	Leu	Ala	Ala	Val 380	Val	Leu	Gln	Asn
Arg 385	Arg	Ala	Leu	Asp	Leu 390	Leu	Thr	Ala	Glu	Arg 395	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu 400
Phe	Leu	Gly	Glu	Glu 405	Cys	Cys	Tyr	Tyr	Val 410	Asn	Gln	Ser	Gly	Ile 415	Val
Thr	Glu	Lys	Val 420	Lys	Glu	Ile	Arg	Asp 425	Arg	Ile	Gln	Arg	Arg 430	Ala	Glu
Glu	Leu	Arg 435	Asn	Thr	Gly	Pro	Trp 440	Gly	Leu	Leu	Ser	Gln 445	Trp	Met	Pro
Trp	Ile 450	Leu	Pro	Phe	Leu	Gly 455	Pro	Leu	Ala	Ala	Ile 460	Ile	Leu	Leu	Leu
Leu 465	Phe	Gly	Pro	Cys	Ile 470	Phe	Asn	Leu	Leu	Val 475	Asn	Phe	Val	Ser	Ser 480
Arg	Ile	Glu	Ala	Val 485	Lys	Leu	Gln	Met	Glu 490	Pro	Lys	Met	Gln	Ser 495	Lys
Thr	Lys	Ile	Tyr 500	Arg	Arg	Pro	Leu	Asp 505	Arg	Pro	Ala	Ser	Pro 510	Arg	Ser
Asp	Val	Asn 515	Asp	Ile	Lys	Gly	Thr 520	Pro	Pro	Glu	Glu	Ile 525	Ser	Ala	Ala

21

Gln Pro Leu Leu Arg Pro Asn Ser Ala Gly Ser Ser <210> 27 <211> 15 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 27 Ser Gly Arg Arg Pro Thr Ser Pro Thr Ala Leu Arg Phe Ser Cys <210> 28 <211> 1080 <212> ADN <213> Homo sapiens <220> <221> CDS <222> (1)..(1080) <400> 28 acc tct ttt gta gaa aag gca aat gga gtg aag tgc cat aag tac aaa 48 Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys ctt tct ttt cat taa gag aca act cac aat tat gta aaa agt gtg att 96 Leu Ser Phe His Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile tat gcc cta cag gaa gcc ttc aga gtc tac ctc cct atc cca gca tcc 144 Tyr Ala Leu Gln Glu Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Pro Ala Ser ccg act cct tcc cca act aat aag gac ccc cct tca acc caa atg gtc 192 Pro Thr Pro Ser Pro Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val caa aag gag ata gac aaa agg gta aac agt gaa cca aag agt gcc aat 240 Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn att ccc caa tta tga ccc ctc caa gca gtg gga gga aga gaa ttc ggc Ile Pro Gln Leu Pro Leu Gln Ala Val Gly Gly Arg Glu Phe Gly 90 cca gcc aga gtg cat gtg cct ttt tct ctc cca gac tta aag caa ata 336 Pro Ala Arg Val His Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile 100 105 aaa aca gac tta ggt aaa ttc tca gat aac cct gat ggc tat att gat 384 Lys Thr Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile Asp

		caa Gln														432
		ctg Leu														480
		gca Ala		-							tat Tyr					528
		agg Arg														576
		gtt Val 195														62:
		tgg Trp														672
		act Thr		_	-		_				-	_				720
		gga Gly														768
		ttg Leu														816
		atc Ile 275														864
_		aaa					-	-		_					_	912
	290	гλг	ьeu	GIN	Lys	295	Ala	Val	Gly	Pro	Glu 300	Gln	Asn	Leu	Giu	
	290 cta	ttg Leu	aac	ttg	gca	295 acc	tcg	gtt	ttt	tat	300 aat	aga	gat	cag	gag	960
Thr 305 gag	290 cta Leu cag	ttg	aac Asn gaa	ttg Leu cag	gca Ala 310 gac	295 acc Thr	tcg Ser	gtt Val gat	ttt Phe taa	tat Tyr 315	300 aat Asn	aga Arg ggc	gat Asp cac	cag Gln cgc	gag Glu 320 ttt	960

1080 aag ctg ggc aaa ttg aat gcc taa Lys Leu Gly Lys Leu Asn Ala <210> 29 <211> 20 <212> PRT <213> Homo sapiens Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys Leu Ser Phe His <210> 30 <211> 63 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 30 Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile Tyr Ala Leu Gln Glu Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Pro Ala Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn Ile Pro Gln Leu <210> 31 <211> 79 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 31 Pro Leu Gln Ala Val Gly Gly Arg Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val His Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile Lys Thr Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile Asp Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Phe Phe Asp Leu Thr Trp Arg Asp Ile Met Ser Leu Leu Asn

Gln Thr Leu Thr Pro Asn Glu Arg Ser Ala Thr Ile Thr Ala Ala

24

<210> 32 <211> 21 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 32 Glu Phe Gly Asp Leu Trp Tyr Leu Ser Gln Val Asn Asp Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Glu <210> 33 <211> 142 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 33 Phe Pro Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Leu Asp Pro His Trp Asp Thr Glu Ser Glu His Gly Asp Trp Cys Cys Arg His Leu Leu Thr Cys Val Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Ser Met Asn Tyr Ser Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Arg Glu Glu Asn Pro Thr Ala Phe Leu Glu Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys Arg Ala Ser Leu Ser Pro Asp Ser Ser Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Arg Lys Phe Ile Thr Gln

Ser Ala Ala Asp Ile Arg Lys Lys Leu Gln Lys Ser Ala Val Gly Pro

Glu Gln Asn Leu Glu Thr Leu Leu Asn Leu Ala Thr Ser Val Phe Tyr

Asn Arg Asp Gln Glu Glu Gln Ala Glu Gln Asp Lys Arg Asp 135

<210> 34

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Lys Lys Gly His Arg Phe Ser His Asp Pro Gln Ala Ser Gly Leu Trp

25

Arg Leu Trp Lys Arg Glu Lys Leu Gly Lys Leu Asn Ala 20 25

<210> 35 <211> 685 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 35 Pro Lys Thr Ala Asn Leu Val Ala Asp Ile Thr Ser Leu Ala Lys Tyr Gln Gln Val Leu Lys Thr Leu Gln Gly Thr Tyr Pro Xaa Glu Glu Gly Lys Glu Leu Phe His Pro Cys Asp Met Val Leu Val Lys Ser Leu Pro Ser Asn Ser Pro Ser Leu Asp Thr Ser Trp Glu Gly Pro Tyr Pro Val Ile Leu Ser Thr Pro Thr Ala Val Lys Val Ala Gly Val Glu Ser Trp Ile His His Thr Xaa Val Lys Ser Trp Ile Leu Pro Lys Glu Pro Glu Asn Pro Gly Asp Asn Ala Ser Tyr Ser Cys Glu Pro Leu Glu Asp Leu 105 Arg Leu Leu Phe Lys Gln Gln Pro Gly Gly Lys Xaa Leu Lys Ser Xaa Ile Pro Met Ala Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val Leu Leu Pro Ser Phe Thr Leu Thr Ala Pro Pro Pro Cys Arg Cys Met Thr Ser 150 Ser Ser Pro Tyr Gln Glu Phe Leu Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn Ile Asp Ala Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Ser Lys Gly Thr Pro Thr Phe 185 Thr Ala His Thr His Met Pro Arg Asn Cys Tyr His Ser Ala Thr Leu Cys Met His Ala Asn Thr His Tyr Trp Thr Gly Lys Met Ile Asn Pro Ser Cys Pro Gly Gly Leu Gly Val Thr Val Cys Trp Thr Tyr Phe Thr Gln Thr Gly Met Ser Asp Gly Gly Gly Val Gln Asp Gln Ala Arg Glu 250 255

Lys	His	Val	Lys 260	Glu	Val	Ile	Ser	Gln 265	Leu	Thr	Arg	Val	His 270	Gly	Thr
Ser	Ser	Pro 275	Tyr	Lys	Gly	Leu	Asp 280	Leu	Ser	Lys	Leu	His 285	Glu	Thr	Leu
Arg	Thr 290	His	Thr	Arg	Leu	Val 295	Ser	Leu	Phe	Asn	Thr 300	Thr	Leu	Thr	Gly
Leu 305	His	Glu	Val	Ser	Ala 310	Gln	Asn	Pro	Thr	Asn 315	Cys	Trp	Ile	Cys	Leu 320
Pro	Leu	Asn	Phe	Arg 325	Pro	Tyr	Val	Ser	Ile 330	Pro	Val	Pro	Glu	Gln 335	Trp
Asn	Asn	Phe	Ser 340	Thr	Glu	Ile	Asn	Thr 345	Thr	Ser	Val	Leu	Val 350	Gly	Pro
Leu	Val	Ser 355	Asn	Leu	Glu	Ile	Thr 360	His	Thr	Ser	Asn	Leu 365	Thr	Cys	Val
Lys	Phe 370	Ser	Asn	Thr	Thr	Tyr 375	Thr	Thr	Asn	Ser	Gln 380	Cys	Ile	Arg	Trp
Val 385	Thr	Pro	Pro	Thr	Gln 390	Ile	Val	Cys	Leu	Pro 395	Ser	Gly	Ile	Phe	Phe 400
Val	Cys	Gly	Thr	Ser 405	Ala	Tyr	Arg	Cys	Leu 410	Asn	Gly	Ser	Ser	Glu 415	Ser
Met	Cys	Phe	Leu 420	Ser	Phe	Leu	Val	Pro 425	Pro	Met	Thr	Ile	Tyr 430	Thr	Glu
Gln	Asp	Leu 435	Tyr	Ser	Tyr	Val	Ile 440	Ser	Lys	Pro	Arg	Asn 445	Lys	Arg	Val
Pro	Ile 450	Leu	Pro	Phe	Val	Ile 455	Gly	Ala	Gly	Val	Leu 460	Gly	Ala	Leu	Gly
Thr 465	Gly	Ile	Gly	Gly	Ile 470	Thr	Thr	Ser	Thr	Gln 475	Phe	Tyr	Tyr	Lys	Leu 480
Ser	Gln	Glu	Leu	Asn 485	Gly	Asp	Met	Glu	Arg 490	Val	Ala	Asp	Ser	Leu 495	Val
Thr	Leu	Gln	Asp 500	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu 505	Ala	Ala	Val	Val	Leu 510	Gln	Asn
Arg	Arg	Ala 515	Leu	Asp	Leu	Leu	Thr 520	Ala	Glu	Arg	Gly	Gly 525	Thr	Cys	Leu
Phe	Leu 530	Gly	Glu	Glu	Cys	Cys 535	Tyr	Tyr	Val	Asn	Gln 540	Ser	Gly	Ile	Val
Thr 545	Glu	Lys	Val	Lys	Glu 550	Ile	Arg	Asp	Arg	Ile 555	Gln	Arg	Arg	Ala	Glu 560

27

 Glu
 Leu
 Arg
 Asn
 Thr
 Gly
 Pro
 Trp
 Gly
 Leu
 Leu
 Ser
 Gln
 Trp
 Met
 Pro

 Trp
 Ile
 Leu
 Pro
 Phe
 Leu
 Gly
 Pro
 Leu
 Ala
 Ala
 Ile
 Ile
 Leu
 Leu

 Leu
 Phe
 Gly
 Pro
 Cys
 Ile
 Phe
 Asn
 Leu
 Val
 Asn
 Phe
 Ser
 Ser

 Arg
 Ile
 Glu
 Val
 Ala
 Val
 Lys
 Gly
 Pro
 Lys
 Arg
 Pro
 Lys
 Arg
 Pro
 Arg
 Arg
 Pro
 Arg
 Pro
 Arg
 Arg
 Pro
 Arg
 Arg
 Pro
 Arg
 Pro
 Arg
 Arg
 Arg
 Arg
 Arg
 Arg

<210> 36

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys
1 5 10 15

Leu Ser Phe His Xaa Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile
20 25 30

Tyr Ala Leu Gln Glu Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Pro Ala Ser 35 40 45

Pro Thr Pro Ser Pro Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val 50 60

Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn 65 70 75 80

Pro Ala Arg Val His Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile 100 105 110

Lys Thr Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile Asp 115 120 125

Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Phe Phe Asp Leu Thr Trp Arg Asp Ile 130 135 140

28

Met Ser Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro Asn Glu Arg Ser Ala Thr Ile Thr Ala Ala Xaa Glu Phe Gly Asp Leu Trp Tyr Leu Ser Gln Val Asn Asp Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Glu Xaa Phe Pro Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Leu Asp Pro His Trp Asp Thr Glu Ser Glu His Gly Asp Trp Cys Cys Arg His Leu Leu Thr Cys Val Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Ser Met Asn Tyr Ser Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Arg Glu Glu Asn Pro Thr Ala Phe Leu Glu Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys Arg Ala Ser Leu Ser Pro Asp Ser Ser Glu Gly 265 Gln Leu Ile Leu Lys Arg Lys Phe Ile Thr Gln Ser Ala Ala Asp Ile Arg Lys Lys Leu Gln Lys Ser Ala Val Gly Pro Glu Gln Asn Leu Glu Thr Leu Leu Asn Leu Ala Thr Ser Val Phe Tyr Asn Arg Asp Gln Glu 310 Glu Gln Ala Glu Gln Asp Lys Arg Asp Xaa Lys Lys Gly His Arg Phe Ser His Asp Pro Gln Ala Ser Gly Leu Trp Arg Leu Trp Lys Arg Glu Lys Leu Gly Lys Leu Asn Ala Xaa

<210> 37

<211> 26

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 37

ggaccataga ggacactcca ggacta

<210> 38

<211> 25

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 38 cctcagtcct	gctgctggat	catct	25
<210> 39 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 39 cctccaagca	gtgggaggaa	gagaatt	27
<210> 40 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 40 ccttccctgt	gttattgtgg	acatcatt	28
<210> 41 <211> 30 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 41 ggaagaagtc	tatgaattat	tcaatgatgt	30
<210> 42 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 42 gggacacaga	atcagaacat	ggagatt	27
<210> 43 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 43 gccttcagaa	gagtcaggtg	acagaga	27
<210> 44 <211> 25 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 44 gagcctccaa	agtccacttg	cctga	25

<210> 45 <211> 29 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 45 gatttcagta	tctactagtc	tgggtagat	29
<210> 46 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 46	cagctagtcc	tgtctca	27
<210> 47 <211> 28 <212> ADN	anniona		
<213> Homo <400> 47 ccaagacagc	caacttagtt	gcagacat	28
<210> 48 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sanians		
<400> 48	ttctccatag	aaactctt	28
<210> 49 <211> 29 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 49	atacacaacc	aactcccaa	29
<210> 50 <211> 26 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 50	tatccaacag	ttagta	26

<210> 51 <211> 30 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 51 ccatctacac	tgaacaagat	ttatacactt	30
<210> 52 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 52 aatgccagta	cctagtgcac	ctagcact	28
<210> 53 <211> 31 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 53 cgaatacaac	gtagagcaga	ggagettega a	31
<210> 54 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 54 agcccaagat	gcagtccaag	actaagat	28
<210> 55 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 55 gcgtagtaga	ggttgtgcag	ctgagat	27
<210> 56 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 56 cccttaccaa	gagtttctat	ggagaat	27
<210> 57 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		

27

<400> 57

32

accgctctaa ctgcttcctg ctgaatt <210> 58 <211> 420 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 58 Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys Leu Ser Phe His Xaa Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile Tyr Ala Leu Gln Glu Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Leu Pro Ala Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn Ile Pro Gln Leu Xaa Pro Leu Gln Ala Val Gly Gly Arg Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val His Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile Lys Thr Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile 120 Asp Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Phe Phe Asp Leu Thr Trp Arg Asp Ile Met Ser Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro Asn Glu Arg Ser Ala Thr Ile Thr Ala Ala Xaa Glu Phe Gly Asp Leu Trp Tyr Leu Ser Gln 165 Val Asn Asp Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Glu Xaa Phe Pro Thr Gly 185 Gln Gln Ala Val Pro Ser Leu Asp Pro His Trp Asp Thr Glu Ser Glu His Gly Asp Trp Cys Cys Arg His Leu Leu Thr Cys Val Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Ser Met Asn Tyr Ser Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Arg Glu Glu Asn Pro Thr Ala Phe Leu Glu Arg Leu 250

Arg	Glu	Ala	Leu 260	Arg	Lys	Arg	Ala	Ser 265	Leu	Ser	Pro	Asp	Ser 270	Ser	Glu	
Gly	Gln	Leu 275	Ile	Leu	Lys	Arg	Lys 280	Phe	Ile	Thr	Gln	Ser 285	Ala	Ala	Asp	
Ile	Arg 290	Lys	Lys	Leu	Gln	Lys 295	Ser	Ala	Val	Gly	Pro 300	Glu	Gln	Asn	Leu	
Glu 305	Thr	Leu	Leu	Asn	Leu 310	Ala	Thr	Ser	Val	Phe 315	Tyr	Asn	Arg	Asp	Gln 320	
Glu	Glu	Gln	Ala	Glu 325	Gln	Asp	Lys	Arg	Asp 330	Xaa	Lys	Lys	Gly	His 335	Arg	
Phe	Ser	His	Asp 340	Pro	Gln	Ala	Ser	Gly 345	Leu	Trp	Arg	Leu	Trp 350	Lys	Arg	
Glu	Lys	Leu 355	Gly	Lys	Leu	Asn	Ala 360	Xaa	Xaa	Gly	Leu	Leu 365	Pro	Val	Arg	
Ser	Thr 370	Arg	Thr	Leu	Xaa	Lys 375	Arg	Leu	Ser	Lys	Xaa 380	Lys	Xaa	Ala	Ala	
Pro 385	Ser	Ser	Met	Pro	Leu 390	Ile	Ser	Arg	Glu	Ser 395	Leu	Glu	Gly	Pro	Leu 400	
Pro	Gln	Gly	Thr	Lys 405	Val	Leu	Xaa	Val	Arg 410	Ser	His	Xaa	Pro	Asp 415	Ser	
Ser	Ser	Arg	Thr 420													
<211 <212 <213		? ON omo s	sapie	ens												
	)> 59 actac		tggt	tctt	c aa	atgg	gagco	c ca								32
<211 <212	0> 60 L> 32 2> AI B> Ho	2	sapie	ens												
	)> 60 gcagt		agat	gcag	gt co	catga	actaa	ı ga								32
<pre>gatgcagtcc aagatgcagt ccatgactaa ga</pre>																

```
<400> 61
aggttggctg acaaccgctc ttaactgctt catgctgaat tggggcatag taggggtcgt 60
gcagttgaga tttccttggg aggggtgcct tcaatgtcat caacattgga gcatgggcta 120
gcaggccagt ccaggggtcc gcggtagatc ttagtcatgg actgcatctg gggctccatt 180
tgaagaacca tttgtagttt tacagcttcg attctggaag agacaaacgt aacaaggagg 240
ttaaagatac aaggattgaa atgtacggcc tgaagtgcag gggcatatga gtgtgggcgg 300 tgcaagtggg gtttccttta gaaaaactcc gatacaatag ggcatcaata tttctaggaa 360
gccacattct ccatagaagc tctcggtaag gggagctact ggtagtacag cagcatacag 420
ggggtgcagt gagagtgaaa gggggtaaga gaacagtaaa aagaaaaata tgacaaggga 480
gggccaagag gatctacgat tctagttact ttcctcacgg ttgtcgcctg aagagcaggc 540
gcagatcete tagaggttea caggaatage tageattgte tgetggattt tegggtteet 600
ttggcagtat ccagggtttg gctcgagtgt gacttatcca agactccact ccagccactt 660
aactgcggtt agggtagata aaatgactgg gtagggtcct tcccaggatg tgtgtaggga 720
tggggaatta aaggggaagg gacttgacta ataccatgtc accagggtgg aataattcct 780
tteectecte teagggacag gtteectgta atgttttaag aactegttga tatttggeta 840
aggaggtgat gtctgcaact aagttggccg tctctcagtc aagcacaagg tcattggtta 900
qqaaqqqctq tccatacagc atctcatatq gactaagtcc tgctttttgg ggacagtttc 960
ggattettag taaggetata ggeaacagag caggecatge aaggtgggtt tettgggtta 1020
gcttttttag atgtcgtttg agtgtttcat tcattttctc aacttttcct gaggatcgtg 1080
gcctccaggc acagtgtaag tgatattgta tacctaacgc ctgggatact ccctgcgtta 1140
ctgcagcctt gaaattgggg ccattgtcac tctgtaaacc tcagggaagt ccgaatctgg 1200
qaattatttc atgaattagt acttttatta cctcttgggc cttttctgtc ctacaaggga 1260
aggoctccac ccaaccagtg aaagtaccca gattagtaga tactgaaatc tctgagattt 1320
gggcatgtgg gtaaaatcta gttgctagtc ttctcctggg taatggcctg ttctttgttc 1380
tectgaagga gettggeaat aaggeagggg attatttett tggeacaett cacaggeeet 1440
gactatctgc ttgacagttt tgaaaaggcc tggtccagta aataatgatt tggccatctg 1500
atgggtgctg tcaatgccta agtgaaaggt ctggtgaagg gttttaagta atttccattg 1560
gttagctgca ggcaaaagta ttttttcttt ggtggctggc catcctgagg agaggaaact 1620
atgtcctcgt gagtttcccc attccatttc ttctgctgag tactggagct tggtttccca 1680
gaggggatta ccccatacta ggggtccttc tgtaagcatt tctaatggag agtcctgcct 1740
<210> 62
<211> 7140
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 62
ttggtcttaa gaacacaaat gatatggctc caatgactgg aggaacacca gggtccttgg 60
tctcacgctg atttagataa aacgactgtc aggcctctga gcccaagcta agccatcctc 120
ccctgtgacc tgcacgtata catccagatg gcctgaagta accaaagaat cacaaaagca 180
gtgaaaatgg cctgttcctg ccttaactga tgacattcca ccattgtgat ttgttcctgc 240
cccatcttaa ctgagcgatt aaccttgtga aattccttct cctggctcaa aacctccccc 300
actgagcacc ttgtgacccc cgcccctgcc cctaagagaa aacccccttt gattataatt 360
ttccactacc cacccaaatc ctataaaatg gccccacccc tatctccctt cgctgactcc 420
tttttcggac tcagcccgcc tgcacccagg tgaaataaac agccttgttg ctcacacaaa 480
gcctgtttgg tggactctct tcacacggac gctcatgaca tttggtgcca aaacctggga 540
taggaggact ccttcaggag accagtcccc tgtccttgcc ctcactctgt gaggacatcc 600
acctacaacc ttgggtcctc agaccaacca gcccaaggaa cagctcacca atttcaaatc 660
aggtaagcag tottttcact ctcttctcca gcctctcttg ctacccttca aactccctct 720
cteactacce tteaatetee etgteettee aatteeagti ettttteate tetagtagag 780
acaaaggaga cacattttat ccatggaccc aaaactccag caccagtcac ggacttggga 840
agacagtett ecettggtgt ttaateactg eggggaegee tgeetgatta tteaceeaca 900
ctccattggt gtctgatcac ggtggggaca cctgccttgg tcactcaccc acattccctt 960
ggtggtacgt caactgcaaa agcaggggac gcctgctttg gctgctcacc caccccttc 1020
tetgtgtete tacetttete titaaaetta eeteetteae tatgggeaaa ettetgeeet 1080
ccattccccc ttcttctccc ttagcctgtg ttcttaaaaa cctaaaacct cttcaactca 1140
```

35

cacctgacct aaaacctaaa tgccttattt tcttctgcaa cactgcgtgg ctgcagtaca 1200 aacttgataa tagctttaaa tggccagaat atggcacttt caatttctcc atcctacaag 1260 atctagataa tttttgtgga aaaatggaaa aatggtctga gatgcctgac gtccaggcat 1320 tettttacac attggteect cectagtete tgeteecaat gegaeteate ecaaatettt 1380 cttctttctc tcctgtctgt tccttcagtc tccaccccaa gctctgagtc ctttgaatcc 1440 teetttgeta cagacccate tgaactetee ectecteee aggetgetee teaccaggee 1500 gagccaggtc ccaattette etcageetet geteceecae cetataatee ttttateace 1560 tectetecte acacteagte eggettacag tittegtietg tgactagece teccecatet 1620 gcccaacaat ttcctcttaa agaggtggct ggagctaaag gcatagtcaa ggttaatgct 1680 cctttttctt tatctgacct ctcccaaatc agttagcgtt tacgctcttt ttcatcaaat 1740 ataaaaaccc agccagttca tggcccatct ggcaacaacc cttacaggct ttacagccct 1800 agaccetgaa gggteagaag geegtettat teteaatatg eattttatta eecaateege 1860 toccaacatt aaataaagot ccaaaaatta aattotggoo otcaaacooo acaacaggac 1920 ttaattaacc tcacttcaag gtgtacaaga atagagtaga ggcagccaag tagcaacgta 1980 tttgagttgc aattccttgc ctcaactctg agagaaaccc cagccacatc tccaqcaaac 2040 aagaacttca aaacacctga actgcagcag ccaggcgttc ctccaggacc acctcccca 2100 ggatcttgct tcaagtgccg gaaatctgac cattgggcca aggaatgcct gcagcccagg 2160 attectecta agecacgtee catttgtgea ggaccecact ggaaategga etgtecaact 2220 cacceggeag ceaateceag ageceetgga actetggeee aaggetetet gaetgaetee 2280 ttcccagatc ttctcggctt agcagctgaa gactgacact gcccgatcac ttcagaagtc 2340 ccctggacca tcacggatac tgagcttcag gtaactctca cagtggaggc taagtccatc 2400 ccctgtttaa tcgatacagg ggctacccac tccacatcac cttcttttca agggcctgtt 2460 tecettteee ceataactgt tgtgggtatt gaeggeeaag etteaaaace eettaaaact 2520 coccactct ggtgccaact tggacaacat tcttttatgc actctttttc agttatcctc 2580 acctgcccag ttcccttatt aggccgagac attttaacca aattatctgc ttccccgact 2640 attoctgggc tacagecaca tetecttgec gecettette ecaacecaaa geeteettea 2700 tatetteete teatateece ecacettaae ecacaagtat gggacaeete taeteeetee 2760 ctggcaaccg atcacacgcc cattactatc ccattaaaac ctaatcaccc ttaccctgct 2820 caatgccagt atcccatacc acaacaggct ttaaagggat tgaagcctgt tatcacttgc 2880 ctgctacage acgggcttct aaaacctata aactctccat acaattcccc cattttacct 2940 gtctaaaaac cagataagtc ttacaggtta gttcagaatc tgcaccttat caaccaaatt 3000 gttttgccta tccaccctgt agcacccaac tcgtacactc ttttgtcctc aatgccttcc 3060 cccacaactc actattccgt tcttgatctt aaagatgctt ttttcactat tcccctgcac 3120 coctcatocc agostotett tgettttacc tggactgacc ctgacaecca tcagtcccag 3180 cagettacet gggetgtact geogeaagge tteagggaca geeeteatta etteageeaa 3240 getettete atgatttact ttettteeac etetetgett eteacettat teaatatatt 3300 gatgacette taetttgtag ecceteettt aaatettete aacaagacae ecteetgete 3360 cttcaacatt tgttctccaa aggatatcgg gtatccccct ccaaagctca aatttcttct 3420 ccatctgtta catacctcgg cataattctt catgaaaaca catgtgctct ccctgccaat 3480 tgcgtctcca actgatctct caaatcccaa cctcttctac aaaacaacaa ctcctttccc 3540 tcctaggcat ggttggatac ttttgccttt ggatacctgg ttttgccatc ctaacaaaat 3600 cattatata actcacaaaa ggaaacctag ctgaccccat agattctaaa tcctttcccc 3660 actectett ceatteettg aagacagett tagagactge teceacacta geteteettg 3720 totcatocca accottttca ttacacacag cogaagtgca gggctgtgca gtcggaattc 3780 ttacacaagg accgggacca tgccctgtag cctttttgtc caaacaactt gaccttactg 3840 ttttaggctc gccatcatgt ctccatgcgg tagcttccgc tgccctaata cttttagagg 3900 ccctcaaaat cacaaactat gctcaactca ctctctacag ctctcacaac ttccaaaatc 3960 tattttcttt ctcacacctg acgcatatac tttctgctcc ccggctcctt cagctgtatt 4020 cactetttgt tgagtetece acaattacea ttetteetgg eccagaette aatetggeet 4080 cccacattat tctggatacc acacctgacc ctgatgattg tatgtctctg atctacctga 4140 cattcacccc atttccccat atttccttct tttctgttcc tcatgttgat cacatttggt 4200 ttactgacgg cagttccacc aggcctgatc gccactcacc agcaaaggca ggctatgcta 4260 tagaatette cacatecate attgaggeta etgetetgee eccetecaet aceteteage 4320 aagccgaact gattgcctta actcgggcct tcactcttgc aaagggacta cacgtcaata 4380 tttatactga ctctaaatat gccttccata tcttgcacca ccatgctgtt atatgggctg 4440 aaagaggttt cctcactacg caagggtcct ccatcattaa tgcctcttta ataaaaactc 4500 ttctcaaggc tgctttactt ccaaaggaag ctggagtcac acactgcaag ggccaccaaa 4560 aggogtcaga toccattact ctaggaaatg cttatgctga taaggtagct aaagaagcac 4620

```
ctagcgttcc aacttctgtc cctcatggcc agtttttctc cttcccatca gtcattccca 4680
cctactcccc cattgaaact tccgcctatc aatctcttct cacacaaggc aaatggttct 4740
tagaccaagg aaaatatctc cttccagcct cacaggccca ttctattctg tcatcatttc 4800
ataacctctt ccatgtaggt tacaagccac tagtccacct cttagaacct ctcatttcct 4860
tccatcgtgg aaacatatcc tcaaggaaat cacttctcag tgttccatct gctattctac 4920
tacccctcag ggattgttca ggccccctcc cctccctaca catcaagctc ggggatttgc 4980
ccctgcccag gactggcaaa ttgactttac tcacatgccc tgagtcagga aactaaaata 5040
cctcttggtc tgggtagaca ctgtcactgg atgggtagag gcctttccca cagggtctga 5100
gaaggccact gcagtcattt cttcccttct gtcagacata attccttggg ttggccttcc 5160
cacctctata cagtccaata acggagcagc ctttattagt caaatcacct gagcagtttt 5220
tcaggctctt ggtattcagt ggaaccttcg taccccttac tgtcctcaat cttcaggaaa 5280
ggtagaatgg actaatggtc ttttaaaaac acaccccacc aaactcagcc tccaacttaa 5340
aaaggaggat agagcccaaa aactcgcaac caagctagta attatgctga acccccttgg 5400
gcacteteta attggatgte ttaggteete ecaaatetta gteetttaat atetgttttt 5460
ctccttctct tattcggacc ttgtgtcttc cgtttagttt ttcaattcat acaaaaccgc 5520
atccaggcca tcaccaatcg ttctatacaa taaatgctcc ttctaacaac cccacaatat 5580
equecettae cacaaaatet teetteaget taatetetee cactetaggt teecatgeeg 5640
cccataatcc ctctcgaagc agccctgaga aacatagccc attatctctc cataccaccc 5700
ccaaaatttt tgctgcccca acacttcaac actattttac attattttc ttattaatat 5760
aagaagacag caatgtcagg cetetgagee caagecatea tateeeetgt gaeetgeaca 5820
tatacatcca gatggcctga agtaactgaa gaatcacaaa agaagtgaaa atggcctgtt 5880
cctgccttaa ccgatgacat tccaccactg tgatttgttc ctgccccacc ttaactgagc 5940
aattaacctt gggaaattcc ttctcctggc tcaaaacctc ccccactgag caccttgtga 6000
ctgactcctt ttttggactc agcccgcctg cacccaggtg aaataaacag ccttgttgct 6120
cacacaaagc ctgtttggtg gactctcttc acagggacgg gggtgacaac aacacggaca 6180
cacatggagt ggttttaagg agcagagagt ttaatacgca aaaaagaagg aagaggctcc 6240
cctgtacaga cacagaggga gggggctcca agccgagaga aggaaacccc atgtgcagtg 6300
gaaaagtggt tgattatact gggaggctgg aggaggcggt gtctgatttg cacagggccc 6360
aggggattgg gttgaccagg tgtatcattc atgtaccccg caaaaaacct ggccctccca 6420
cctcagccct ttaatatgca aatgtgggtt gccatgatgt tctgaaaaca catgaattat 6480
ctggaggggg ccatgacact tggtacatgt gctgacaaga agagggtggg aatcgccatg 6540
gtggccatgt tgggtggacc tagtttttaa tagcctgcat ttgcatatca aagtttgctg 6600
gcctggctct ttaagctgtc ttttctgtta gaaaaggaat ggtttggaat gggtgagggt 6660
tgcttcttat tacaagaaaa tttccaaaaa cctttactct ttctagctgc caaaaaacta 6720
tttcttaata acttatgtat taccataatt aggcagcacc aaagatccct gcaggtcaga 6780
ccactgcaat taacatgctg getttactgc tgattatggt agetgcatec acctagecte 6840
tcatattgca actgcctgac ctctgccacc ccacgagcca cttatcccca cttataatca 6900
gcccatttcg attgtaacat ctgccactta ttcccgacgt tgtggtatat cctatagatg 6960
aattcattca acatccattc caacaccacc tctcttgcct tcctatactc tctggagagt 7020
gaattactga gtcacatgat cttcactgca gtcatttgtg gctatgtgac atagttctgg 7080
acagtgaaca tagacagaag teeetgggge gggetteett tetgggatga gggcaaaacg 7140
<210> 63
<211> 44100
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 63
tgcctttatt tccgtaggct ggtcatatgg cgctagcact cacataaagc taccgaggag 60
agcgaatgaa accaaaatca ctttaccttc acagcacgag geegtegtee etetegatat 120
ttqqcccqtq tqtcqcatac cqccctctqq acqtqqtqat caaataaact ccctaqctcc 180
ccgccgctcg acgccatctt gcctactttg atcctcgcag ggaggacaac atccgcccta 240
ctgagctccc ttttatccaa taagagagcg ggatgagtta aggagtgcca ggattggctg 300
gagaatcgac agcgtcggcc atcgtttcct gcgtgcgaag atttgatgaa cgaggtgccg 360
cccccgagcg gctcggcgga gaggcgcggt gggtgacaga agctttcttg tcccacccac 420
```

tacaggetta eggeaggatg egeagegggg agagggggeg gggeegeagg gggeggggee 480

gatequatete eteeggetee gaegteeteg geetgeeggg teeegggtee tittgeggege 540 tagggtgggc gaacccagag cgacgctccg ggacgatgtg gggcagcgat cgcctggcgg 600 gtgctggggg aggcggggcg gcagtgactg tggccttcac caacgctcgc gactgcttcc 660 tocacctgcc gcggcgtctc gtggcccagc tgcatctgct gcaggtaacc tgccggcccc 720 qaqccacctg atcttcaqcc tggggtcgga cgaggccgaa gcctctcagg gacgcggcgg 780 gacaccggct gccacccggg cgccgccgaa gcgcgcagag atcagggtcc ctcgacggca 840 gggcccttct gggtagtctc tggatcccac aagtccagtg cagccctggg ctcgtcttat 900 cccaggtctt ttcacttggt gaaactgaac ctagaaacgt cctaatattc taccactgtt 960 tttataaata ttccttattc caggctggaa aagctcctga gaagtggttt gttttatta 1020 ttttaaaagg tgttttcctt gccagccatt tccagttaac ctgcgctgct gccgtccggg 1080 ccgcgagagc gggacgcaga gttgttggcg gagcccctgt cggttcccgg ggactaagca 1140 ccgcgtccca tgagcgggaa aggttaatac aatgatggtt ctgccctgcg tcgctgacgc 1200 ggaacacagc tgtagtgtgt taggaacaca taacgtagtt aagatcactt gaagctctgc 1260 gatcagtcgc ccttctggac gttgtggtta ggatgtttca cagttctaac cactggtgga 1320 gatacagcgt ccatattttc ataattaaaa atagaggcac atggtctcac gagtttgagt 1380 gtacttatgg gggcaaaagg acggcgtatt tgaaatcctc ataaatcctg gatgcatggt 1440 acceaceagt ggctaateta tgcaatgaat agagtttgca ataatttcaa gcatecette 1500 tttccacttg agttacttcc ccatacctag gggaagatat ttttggtcca ctgaaaacat 1560 gagttcagca gaatcctcct atcatcgtcg ttattatttt ttaccactaa gtagacaatc 1620 ttttggtttt tgatgggctt tatggctaga gacaaatcag tcactgtcac caagttccag 1680 gtagaagttg gttcagtgct ctgtcagctt cgatgggatt tttcaacatg ttttcaaatc 1740 tgcacttaat agtaggaatg ctttcttaca gtaactctaa tttgatccta agatgtagtt 1800 gttaccttac attcatcact gtttaagaat ttagtggtct tgatctttgt tttaaatttt 1860 gagccttcgg gaagtactta taagaattaa ttcatgcata tctttttgaa atgtaaatgt 1920 ctttagccct ggaacaaatt gctgtttctg ttcagcccat attagcagaa taggtcaact 1980 ttactttcta attatcaatg taataagttt attactttat agattccata aatctataca 2040 tttattcctc gatgaattat ataaatttat agaatttatg ttttatagaa aatttggaaa 2100 gcatggaaaa ttattaacaa gaaaataagt tacccataat cccagaactt agaggtgact 2160 aatgttgaca gtttggatca aatcttccag ttttgtttct aatctttatt tttaacataa 2220 atgaggtcct gtatacacac gtacagtttt gtgtcctggt gtttttattt aatgttatta 2280 tqaqtqtttt attttqttaa aaqqtcatca ttttaagttg ttaattagta ttctagcaca 2340 aattitgccat aattitattia attgtttact atgattgacc atttagattg tacttaattt 2400 ttaggcatta gaagtgataa actatattt aatcagacgt tgaaaataac acatctttgt 2460 ttagaaaaca tcattttatt tctggttgtc taggatagat tcccagaatt cttgggttag 2520 aggccataga taattatgaa agcagaaaga ttcacaagtt gggagttaat acttgaatta 2580 ctttatttgg ggtgaagcat tgagtgcata atacagatca tgcagtaatg ggaagaaggg 2640 ttggaacaat ggttttctgg cctatgtcag acttaccttg aagcttttaa gaatacagat 2700 gttctgatca accctcagac ctattaaatc agacctaaaa tcttagggaa taggctttag 2760 gcatctctaa ttttaaaaaa tttattcagg ctacttggat gcacaaaaga gttgagacct 2820 actgtcctag aatcatagaa ttttaatgac gatagagacc ttaagcatct aggtcgtttc 2880 tgtactttta catgtaagga aactggcatt cctaggccag taccattgcc atgcagctaa 2940 titgeeetet tgtetatage teactetgea teacceaace tacegttete actgtttett 3000 ctataaccaa totoottooc acttetgtte tettacteat gecattette cetcagteat 3060 ttttcttcct tccatacaaa ttccatgtct ttaaaaagga ataatcctac ctcctccaca 3120 tagettteea attetetgtt geceacattt gteteeettt caataettet etgttgtgtt 3180 atgtgacaca tcacatttga tatactctgt actgtgtttc aagtattgta ttctcttgtt 3240 tactcaagtc attatttcag gactgactac ccagtagatg ctttaagtca ggatttctca 3300 accttggcac tgttgacatt ttgagctgga taattttttg ttttgggggc tctcctgtac 3360 attttaagat gtttaacagc accettggce tetatecagt agacgcetgt actgcetccc 3420 cctatctgtg acaaccaaaa aggtcttcag acattgtcag atgtctactg aaggacaaaa 3480 tcacctctgg ttgagaacca ccgcttcaac taagttatct tctctgtact cagaacttga 3540 tgtgattgca gcagggggag aggattcata tacacagtga atgcaaacga acctaaatca 3600 ccatteggat atggccacae aatttteatt teeettgtgt tagcaagaga taecetagge 3660 tttggacctg attattccta aggcattctg atgtatggtt ttacctgcag atttcctggt 3720 aatactgata cctcagtttg ggtcaaagaa ggtcaattaa ttgattgatt tgatttgact 3780 cctggaaaag acgctccttt ctagctgtct ctttcttctc tttacctgaa tagccagggc 3840 tctgtggttc aagtgaagta ttttgacata aaaattaact tagaacattg gtctgcagag 3900 tttqctcaat ataactqaqc acatattqtq qctttatqqa qctqgttact actttttgac 3960

caaataaata attagaagta tttttcctcc tcaataaggt tcatttttcc ttttttcagt 4020 gagctggtag agtttccttt tttgatattt cagggcatct ttcatatttc catctcttaa 4080 gtttcttcat atgaagtaga atttatctgg attatgtatt gctgactctg atgaaaaccc 4140 atagaaagca totggggott gatcacotto attottgtaa tagotcacac ggttacagot 4200 qatatggtaa cttaagactt ttgattccaa atctaggcaa aatacactca gttgaaagaa 4260 tttqtcaqcc aqaacaqttq gactqttctq tqaaaattqt gagaaaaatt acacaactaa 4320 gtgatacatg atgatggctt tcttaaatat aaaattgtaa taacatggtt aatttccagt 4380 acgttatatt gtcccagaag tggctccaac attgtttgaa atttgtctca tttaaagaaa 4440 cataagctgg ctatggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg ctgaggcagg 4500 cagatcacct gaggtcagga gttcgagacc agcctggcca acatggtaaa accccatctc 4560 tactaaaaat acaaaaatta gccgggcatt tggtgggggc ctgtaatccc agctacttgg 4620 gaggetgagg caggagaatt gettgaatet gggaggtgga ggttgcagtg ageegagatt 4680 gtgccactgc cctccagcct gggtgacaga gtgagtctcc gtctcaagaa aaaaaaaaa 4740 aaaagcaaga aacataaaga ctgggcatgt tggctcatgc ctgtaatccc agcactttga 4800 qaqactgagg tgggaagatc acttgagccc aggaggttaa ggctgcagtg agccgtgatt 4860 ttgccactgt actcgagcct gggcaacaca gtgagatcct gtctcaggaa aaaaaaaatt 4920 gcatgtaaat gaatgaattt gatatttaat attttaaatt atgaaaactg ttctgtagag 4980 atgtagatct tgccatgttg cccaggctgg ctttgaactt ctgggctcaa acaatcctcc 5040 tgtctcagtc tcccaaagta taaagattac acatgtgagc cactgcacct ggcctaatat 5100 ttttaactta atgaatttat tttgatataa ataaattaat aacactgaag cttcctgata 5160 taataagtct ttttgtgtgt gtgacgggtt ctcactctgt tgcccagact ggagtgtaat 5220 ggcactatea tggctcactg tagcctcaac ctccctgact caagtgatec teccaceteg 5280 gcttcctgag tagatgggac cacaggcgta tgccaccaca cctggctgat ttttaaaatt 5340 tattattgat acatattaat aaaattattt ttattttaaa aatgatatat gtggctgggc 5400 atggtggctc atgcctgtaa tcccgacagt ttgggaggcc gaggtgggag gatcacttga 5460 gaccaggage ttaagaccag cetaagcaac atagtgagat eecateteta tagaaaaaaa 5520 aaatggctag gtgtggtggt gtatgcctat attcccagct actcaggaga ctgaggtgag 5580 aggattgcta gagcccagga gtttcaagtt acagtgacct atgattgtgc cagtgcactc 5640 cagcctgggc aacagagcaa aatcctgtct caaaaaaaaa aaaagttcga aaatgcttat 5700 gatgcaatat aagtagtgga aaaggatatt aaattgtgcc tatatgaaca caactatatg 5760 aaaaacttgc acatagagaa aaggattaac aagaaataga ccaaattgtt cacatggttg 5820 tcttgtttgt ggagagaata tcagtagttc atttgtttcc ttccaagttt atatgttttc 5880 cgaggtctct ataatgagtt tgtaattgtt taatcataga aaaccctttt ttggtccttg 5940 gccacaaact tacatgtttt aatgtaattg cttttttaat gagaataaat gttatatttt 6000 gcttttttaa aacctatatt cccatagtta tatgagccct tacaattatt aagaggctgc 6060 ataatataac gtttctggaa gggtacagaa gaaacagcag taattacctc tgagaacaga 6120 gacatggctt cacattttac cettttgtac gttttgtgct tttgccacat gcatttatta 6180 ttcttccaat aaataagtaa ataaatatgg attgtatact ccatctggtt ggtgtttcat 6240 aattctaaaa ttatattgct acatttttaa agatgatatg tgtttctact tattaacgta 6300 tatgttaaaa tagtaaattt atatcttatt taataatttc cctattgata gacatttaag 6360 acagteteaa gtgtteacta teatagaaaa taetgeacag atagettttg etatagttte 6420 ttttttcttt gaatcgttaa ttgggaataa atgctcaaat agttatatgt ggctcaactg 6480 ctatttaagt ttattgactg actgctgcca ttttgaattc tgaaggggtt gattaaattt 6540 ataatgctgc cataagaata taagggtatt ggcttcatta gcatccacca gcattgggtg 6600 ttggaaatga ttatagattt ttaaatgcta caacaaatgt agataacaga gaactatcta 6660 tagaactctt tttggacatg tgaattgtaa taatagttta ttttcatgtg aatccagaaa 6720 aatgtatacg aaaacctttt ttcctctcat ttcttatatg aatagaatca agctatagaa 6780 gtggtctgga gtcaccagcc tgcattcttg agctgggtgg aaggcaggca ttttagtgat 6840 gggggacagg taagcacatg tgatggcaat aactttcttc taatatcaca taatatagca 6900 atagaaataa aattaaaagt ttagattttt tgttaaagga ggtgagatgt cacctaattt 6960 gtatgctatt atgtaactag tctaggatat tgaagctgac tatactctgt ttttaggtca 7020 ttatcttgta gtttaccata ctccctactt gcttcttatt ctactattta actcattttc 7080 cacatcccct aattttggtt tcatgaaatt atttttcctt ctgaattact aggttctact 7140 tactattatt aaactttatt totgacatat tttataacct tocatggtot cacttgatta 7200 aaaataaaaa attcagctgg gtgcggtggc tcacacctat aatcccagca ctttgggagg 7260 ccaaggtggg cggataattt gaggtcagga gttggagacc agcctgccca acgtggtgaa 7320 acccccctc tctactaaaa attcaaaaat tagctgggca tggtggcagg tgcctgtaat 7380 cccagctact caggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cctgggaggt ggaggttgca 7440

39

gtgagctgag attgcactgc tgcacttcag ctgggtgaca agagcgaaac aatgtcttga 7500 aaaaaaataa aaaataaaaa attotacaac acagggttat tatttttcca tttttgtttt 7560 cccttatgag tttaatatgt ttagattata aacctgaaag cttgaatacc tatgtctatc 7620 ttttgttttc ttatgtttat caagttattc ctttaaacat tttctaaact gtaagaataa 7680 tgtgaggctg ggctcaatgg cttatgcctg taatcccagt gctttgggag gccaaggtgg 7740 gaggaccact tgaggccacg agttcaagat tagcctggct aggcaacata gcaagaccct 7800 atototataa aaaaattaaa aaaattagot gggcatggta gcaaatgott gtagtoccag 7860 ctactcagca gactgaggta ggaggaatgc ttgagaccag gaatttgagt gacctatgat 7920 tatgcactcc agcccgggca atagcaagac cctatctctt aaaagaagaa gatgtagtaa 7980 taatacatat tcattataac tattttacca ttgaaagtaa aaaatgagtt tttacctttt 8040 cccagtccca tcctcagaat ggggatctca gtagaccttt aggattggaa gaatgagatc 8100 atteatattt tetgeaatta ttaececaca aaatatttea gatacettte catgtattae 8160 aaacaatgtg catttaacat gtctctctct ttctctctct ctctgtgtgc gtcttcatga 8220 tcctctgttq cagccctqcc aqtaaqacac tatctcctqa aqaatcactq ataqqaacaq 8280 aaagtggact ggctaggcca ggagtcctta gcttcttagg gggcaggagc tgctttgtgc 8340 tttctcagaa tcagatatat atgtggactg aaacatttaa aaacagaata gccaagggtg 8400 ctatacgttt aaaacttata tagatggggc tacattgctc tctattacta atttcccatg 8460 acaatacacg agagtgccat gtcttttaa cttgttttga gcacagacta atcttgttta 8520 tgcatgtttt ttgatgagaa taggctactc atgagaaatc tgtaaaccta acactagtcc 8580 cttgcatact ctaaattgtt gctagaatct taaaatttta gcaccagacg gaccttagaa 8640 atcattaact ttggtgcttt gttctacaat acaaggagat ggaatatttt acccaggatt 8700 gettageagg ttacagttet geeetetgag tacceageae tteeetgtgg geaacateaa 8760 cttcctgatt ttcaagtctt aattagtact ctgaagaatc ctacttgttt ttaactccca 8820 tttgctttga agtgacttta cctgattttt ttagatccct tattgcagca atgccactaa 8880 gaaactgagt ctctagcttc ttggtgggca ggagctgctt tgtgcttgct cagaatcatc 8940 cttttcagta agggagatat tgaagagaaa tctactgagg agtctggggg tgaggcactc 9000 agggaaatcc tgctccagtc cacaaaagca gagaggaagg gttggttacc tagagtattt 9060 aacatgcaga ggctttggat tttactcctt taatccttgg aaatgcctat ggaaggggaa 9120 aggaagtaag atggtgactc cagcttatag acatactagt gttacatata tttaaactat 9180 aataggaggg tattattagt tttacttaac tttcaactgt gaaggattat acttctcaat 9240 attigicie agtgiciali teagigati titeactiti ettgaageag catgietgit 9300 qcaaaacttc tagaaataat qagaatattt atatattaga tcaagccata acttgatgat 9360 atagtcattt cttcttatat tttttactta catttttaca ttttaatgat tactttcatt 9420 tttgaaaaac atgtcatgct gagatgtatt tttcttcatt ctgtaattag ttatgaaaca 9480 gtttttccta aaatgctgag tatatcaagt cttggctaag aataagtaat aaatatttgc 9540 cacatgaaag actacacata tagccaggtg cagtggcttg cacctgtttt cccagctacc 9600 caggaggctg aggcaggagg attgcttgag cccagggttt ccaggctgca gtgaactatg 9660 attgtaccac totactccag aatgggtgac agagccaggc cccatetete aaaacagaaa 9720 agaaagatta catagactac atatacacco coatocaaaa catacacaca catotactta 9780 acctaaaatg gtaagaagat aacttcttat tttctaatat atgacacaga aaagtttttt 9840 taaagtagtt ttaaattttt aattttttct aggtatttct caagccatgt tcccatgtgg 9900 tatcttgtca acaagttgag gtggaacccc tctcagcaga tgattgggag atactggtaa 9960 agaaaaccaa ataagaacta tctcatttaa ggttaaatta cttcacaata tcaatgtctt 10020 tagctttctc taagctttat tatatattct gagttggttt tgaattataa gaatgaattg 10080 gggccaggca cagtagctca tgcctatagt cccagcactt tgggaggcca aggcaggtgg 10140 attgcttgag tocaggagtt caagaccagg ctgggcaaca tggtgaaacc ccgtatctac 10200 taaaaataca aaaattagcc aggcatggta gtgcatgcca ttagtcccag tcacttggga 10260 ggctgaggca ggagaatcgc ttgagcccgt aaagtcaagg ctgcagtgag tcaggatctt 10320 gccattgtac tccagtctgg aaaacagagt gagaccttgt ctcaaataaa aaaagaatga 10380 attgatagag atctaatgta caacctgaca actataggta ataaaattgt attggggatt 10440 catgttaaat gagtagattt taactactct taccacaaaa acacaaaagt gggtaactgt 10500 gagatgatgt atatgttaat ttacttcact atagtaacca ttatactatc tatatgtagc 10560 tcataacacc atgtcgtgta tattaaatat gcacattaaa atttgtttt taaaaaaaga 10620 attgagattt tttttaacta gatatggagt ggacaaaatg taaagtgaat tgatcttttc 10680 gtctgttggt tctaggagct gcatgctgtt tcccttgaac aacatcttct agatcaaatt 10740 cgaatagttt ttccaaaagc catttttcct gtttgggttg atcaacaaac gtacatattt 10800 atccaaattg gtaggtgcta ttgtaatatt tgctgtcata ttctacacta tagcattgag 10860 tccaaagtag aaatgaatgt gcactaatga gctttatttt ctacacagtt gcactaatac 10920

40

WO 99/67395

cagctgcctc ttatggaagg ctggaaactg acaccaaact ccttattcag ccaaagacac 10980 gccgagccaa agagaataca ttttcaaaag ctgatgctga atataaaaaa cttcatagtt 11040 atggaagaga ccagaaagga atgatgaaag aacttcaaac caagcaactt cagtcaaata 11100 ctgtgggaat cactgaatct aatgaaaacg agtcagagat tccagttgac tcatcatcag 11160 tagcaagttt atggactatg ataggaagca ttttttcctt tcaatctgag aagaaacaag 11220 agacatettg gggtttaact gaaatcaatg cattcaaaaa tatgcagtca aaggttgtte 11280 ctctagacaa tattttcaga gtatgcaaat ctcaacctcc tagtatatat aacgcgtcag 11340 caacctctgt ttttcataaa cactgtgcca ttcatgtatt tccatgggac caggaatatt 11400 ttgatgtaga gcccagcttt actgtgacat atggaaagct agttaagcta ctttctccaa 11460 agcaacagca aagtaaaaca aaacaaaatg tgttatcacc tgaaaaagag aagcagatgt 11520 cagagocact agatcaaaaa aaaattaggt cagatcataa tgaagaagat gagaaggcct 11580 gtgtgctaca agtagtctgg aatggacttg aagaattgaa caatgccatc aaatatacca 11640 aaaatgtaga agttctccat cttgggaaag tctgggttag tataaatttt ataacttggg 11700 agaaatttta tgtggcttaa acatccccaa attatgaatt agaatagtat ttcatatata 11760 aattgaaaat caattaaaaa gaaacacagt gcctaaaggc acttggggga cacatttacg 11820 ctttgcagta aagtccttgt ttggataaag attgtatgtt ttctggccaa gtaagcttga 11880 ataggtacaa gcttagatag gttcaggcca gagaggtcaa aattacttgc ctgagattgc 11940 atagctagtg ttacaactag gattcaaacc caggcagatt gacttggggg ttcatcagga 12000 tggagtgccc tacaaagcct cccatcttta atgcttgcag atttgttccc cagttaccga 12060 aagcaacttg ttaatattag ggaaaagggc cagtgtaggg agagatccat ggcatgaggt 12120 aaccttcctg ctgcatgtgg tggcacctgg attggaatgc atccaggagc tgcttaccct 12180 qccqqtqtct qctctttaat ttqtqtataa cqqaqaqqaa gtaqacaqqq caactaqtqc 12240 tocagococt catcotggoo acaaatatta atgotacott tatatgacat aagtoactag 12300 tccatttatt ggaacctaaa tttgaaccac tgtaaagtaa gacttcatag tgataaagag 12360 aggaacttgt taggaaagag aataaaatag aaagagaagg ttgtctcctt ttgtagattt 12420 ttttttttc tccaacagtt ttacctgtga cctttataca aataactgac aaagcattaa 12480 tctctttggc ctacatcatt ttcttttcta ttttttttt ccacaagatg gagtttcact 12540 cttcttgccc aagctggagt gcagtggcat gatctggctc actgcaacct ccgcctccca 12600 cgttcaagtg gttctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggactacagg catgcaccac 12660 cacqcctqqc taattttttq tatttttaqt aqaaactqqq tttcaccatq ttaqccaqcc 12720 tggtctggaa ctcctgacct caggtgatct gcctgcctcg gcctcccaaa gtgctgggat 12780 tacaggcatg agccactgct cctggccggc ctacatcatt ttctaaagct ccagaccatt 12840 cttticttt cttttcttt cttticttt ctttcttt cttttcttt cttttcttt cttttctc 12900 ttagaagett getttgttge eeaggetgga gtgeagtgge accaeeteea eteaetaeaa 13020 cctccacctc ccaqqttcaa atgattctcc tgcctcagcc ttcagagtag ctgggactac 13080 aagtgtgcgc caccactcct ggctaatttt tgtattttta gtagggacga ggtttcacca 13140 tgitggccag gctagtcttg aactectggt ctcaagtgat ccgcctgcct cagtctccca 13200 aggtgctggg attacaggcg tgagccactg tgcctggcct cagatcatta ttttctgtta 13260 gctttaaact gtccgttcag gagatcccac tgcatcctca aattcaaaat atctaacact 13320 gagettatga tttagetggt tetgteatta gatgggaata teettttatt teettgaaat 13380 tatatggtga gaacagggag aagtgctgat ggtaaagtcc tgtgattaag atagcaataa 13440 ggactccgcc cttcccactc cactgaaggt tgaagagcca tggacaatga gaagtcacag 13500 taggtgaaat caggtactaa aatggacttg gcttgagaga tcaaaattga tcacttggtg 13560 atacaactaa caaattcatg ttaacttgaa cctttattac cctgtgaagc atggtgatta 13620 aaaaaaaaca acaaacaaac aggaaacttg attgttaaat tctctttaag tcagaatatg 13680 taccttagag tttttattta tgcttttgtc taccattaat atgtctgcac ctgctcttta 13740 gaagttaata gagagtaaag tegtetttat gtettteagt gettaettat atttgggaag 13800 atatatat atatatat atagataatt ttttttttt tcttgagacg gagtctcact 13920 ctgtcgccca ggccggagtg tggtggcgat ctccactcaa tgcaagctct gcctcccagg 13980 ttcaagcgat tetettgeet cageeteegg agtagetagg atacaggete ceaceaceae 14040 gcctggctaa tttttgtagt tttagtagag acgaggtttc accatattgg ccacgctggt 14100 ctcaaactcc tgaccttgtg atccgcccac ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg 14160 cgtgagccac tgcgcccggc tgaggtaaaa tttaaagtgt acaattcagt catttttagt 14220 atatttatac tagttgtaca gccatcacca caatctaagt ttagaacatt ttcattaggg 14280 ggtgggagaa attttactct gctttttaga ttaagtttct gtctggatct aatcatttaa 14340 tcagacaatc aggcagattg tctgtgatta gttttggcca ttccagcttc ttcattggtt 14400

gttaactttc acaaataaag gctgctcaaa gattagaaat aacatttaat ttgaatgtaa 14460 atgtgccata gtttaaaaga tgggtttggt gaatacagtc aaatacatac atttaaagct 14520 ctaattctga agattatgta aagaaaagga aagaaatgta gggagaggat tgaaatgttc 14580 atggtataac aatatctgaa catccatctg gtcacaccgt tggtatttga atgttttgtc 14640 ctcctcaaat tcatatgtcg aaatcccaac tcccaaggtg atcgtattag gaggtgtggt 14700 ctttgggaag tgattaggtc atgaaggtga agccttcatg aatgggattc gtgctcttat 14760 aaaagagaac tgtgagaaat aagtttctgt cgtttgttag ccacccagtt taggatattt 14820 tgatatagca gcctgcatgg actgagacaa ctatgagtta ttatgatagc ttctgttatt 14880 tcacctaaat tcatagaagc taatatatca atatttatgc tatgaaatat ttcttaacca 14940 agetttgaat atatttatat ttttgtttat ttttaaattt cagattccag atgacctgag 15000 gaagagacta aatatagaaa tgcatgccgt agtcaggata actccagtgg aagttacccc 15060 taaaattcca agatctctaa agttacaacc tagagagaat ttagtgagtt caaatatata 15120 tgttacatca aaattctttt acacgttttg taagatttct agttgcttta gctaagtaat 15180 aagaatgttg tattcctttt tgatacaaat ctttttttat tgtgttaaac tatatataac 15240 ataaaatatg ccatgttcgc catttttaag tgtataattc aaaggcatta attacattca 15300 taatattgta caaccatcac cactatctat atccagaact tttccatcac cccaaagaga 15360 aacttggtac ccattaaaca ataattcccc gtccactcct ttccccagtc cctggtaatc 15420 totaatgtat attgtgtctc tatgaattta cttattctag atatttcata tataagtaga 15480 agtatgcatt tgtcttatgt atctgactta tttcatttaa cataatgttt tcaaggctca 15540 totgtgttgt atgtatcaga atgttattcc ttttcatggc tgaatactat tccattgact 15600 qcatatacca catttgttta tccattcatc tgttgatgga cacttgggtt gtttccacat 15660 ttttggctgc tgtgaataat gctacagtga acattggtgt acaagtatct gtttgagttc 15720 ctcttttcag ctcctttggg atatacctag gaattatgtt taactttttg agaagctgag 15780 aaatctttaa taaatgataa cacaaatact tatatttgcc aatgcaaata tgaatatttt 15840 tggcttttaa gagattgatc attttgccac gtggttgtaa ttaaaaaaaa ttgtcccatg 15900 ttgtttcagt attaatattg tagcctaaaa gagtgctaga ctgttttact ttttactcag 15960 ttaattottt ggatactggt agagtcagga aatgagatat tgaacttaaa gatotttgca 16020 ggtggggtcc agtggctcac acctgtaatc ctagcacttt gggaagctga ggtgggagga 16080 ttgcttgagg ccaagagttt gagaatagcc tgggcaacat agcaagaccc catctctaca 16140 aaaaaattaa aaaaaaatt aagccaggcg tggtagctca cgcctgttat cccaacactt 16200 cqqqaqqctq aqatqqqtqq atcacttqaq qtcaggagtt ggagaccagc ctggccaaca 16260 tggtgaaacc ccatctctac taaaaatacc aaaattatcg gggcgtggtg ctaatcctgt 16320 aatctcagct actcaggagg ctgaggcagg agaaccactt gaactgagga ggtggaagtt 16380 gcagtgagcc tagatctcac cactgcactc cagcctgggt aacagagcga gactctattt 16440 caaaaaaagt aaaaataaaa attagacaca tgtggtggca catgcctgta gtcctagcta 16500 ctcaggaggc tgactgaagt gggaggatct cttgagccca ggagttccac actgcagtga 16560 gctatgattg tgccactgca ctccagccta ggcaatatct caaaaaaaat ttttttaaat 16620 agattattag gccagacgtg gtggctcatg ccagtaatcc cagcactttg gaaggccaag 16680 gcaggcggat cacctgaggc caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 16740 atgtctacca aaaatacaaa aattagctgc aatgtctata atcccagcta cttgggagcc 16800 tgaggcaagc gaatcgcttg aacccgggag gcagaggttg cagtgagtgg agactgcgcc 16860 actgcactcc agcctgggcg atacagcgag attctgtctc aaagaaaaag gaatttgttt 16920 ccacattatg gtagatgtat cactgggcat agagaaaagg agcatttaaa acttttccgc 17040 ctaacagatg tttcttcagg ctacactgca ctcattgtgc taactgtaat gtcaaatccc 17100 agacctgtgc ctatagaaca tgaacatcct tcattggatt tgtttggtca ggcttacact 17160 ttattaggaa gatcagatgt taaaataagg gtgttaaagt taagttcaga tatgaggata 17220 attcattact attccttttt ctggcagcct aaagacataa gtgaagaaga cataaaaact 17280 gtattttatt catggctaca gcagtctact accaccatgc ttcctttggt aatatcagag 17340 gaagaattta ttaagctgga aactaaagat ggtgagtaca tttgttattt tgactttttt 17400 ttctatttaa atagttgtac atttttaatt gttcttgcaa cctgtcatac ctgtgaacag 17460 tatgtgaata gtgaaatata attatgataa ttaaacagta gtttttatgt attgaaaaat 17520 atctttggcc gggtgcagtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggca 17580 ggcggatcac ttgaggccag gagttcgaga gcagcctgcc aacatggcgc aaccctatct 17640 atacaaaaaa atacaaaaat tagcctgaca tagtggtgta tgcctgtagt cccagctact 17700 tgggaggctg aggcagaagg atcacttgag cccaggaggt ctgtgttcct gccactgcac 17760 tccagcctgg gcagcagagt gagaccctgt tggggggaaa aaaaaaaaag tctttaactt 17820 aaataaattt gacatttaaa atcttaaatt atttcatctc tgtttcagta ctaactctgc 17880

42

atttattact ttctttttaa taggactgaa ggaattttct ctgagtatag ttcattcttg 17940 ggaaaaagaa aaagataaaa atatttttct gttgagtccc aatttgctgc agaagactac 18000 aatacaagta atagcatgtt attgaatatt taataaaata ctatttgtta catatgattg 18060 ataataaagt atgaagttcc ttgtaacacc ttgcattgtg aagtgtatta aaaacctgct 18120 aagagtaagg aataacttga tttaaaaatat tttattctgt aatctcttta aattatctgt 18180 acaaattatt gacttaacct aaatttaaaa atgaatgcct tagcacaatt aagttccaag 18240 aatagagttg atcatgttaa ctggtaaatg gatcatgatt taaaattctt ctaggattga 18300 aacaaatgaa aacgtagttt taagggtttg attttttaaa ttcctatttt tacatgcaat 18360 tttactgcac aacccatctt attttgacag ttcttaaatt cgcaactctt cagaaatatt 18420 atcagatcac ttttctttgc ttccataagt ttttttatta ttatattatt atttttttt 18480 tttaaaagac ggtgtctcac tttgtcgccc aggctggagt gcagtggcat gatcatggct 18540 cactgcagcc tcgacctccc aggctcaggt gattctccca cctcagcctc ccaagtagct 18600 qqqaccacaq qcgaatgcca tqatqcctqq ctaatttttq tatqttttqt agagataggg 18660 tttcaccatg ttgcccagaa ttgtcttgaa ctcctgggtt caagcagttg ttctgccttg 18720 cccacccaaa gttgtgggat tacaagtgtg agccactgcg cccagctatt ctagaagtat 18780 tttaaqaqtc atctttttt ttttttqaq atggagtctc actctgtcac ccaggctgga 18840 gtgcagtggc acactctcgg ctcactgcaa cctccacctc ctgggttcaa gtgattctcc 18900 tgcctcagct tccctagtag ctaggattac aggcgcatgc caccatgccc tgctattttt 18960 tgtagtttta gtagagacga gatttcacca tgttggccag gctgctcttg aactcctgac 19020 ctcaagtgat ctgccctcct cagcctccca aagtgctggg attctaagtg taaaccacca 19080 caccagcca agagtggtct ttttacaata ttattttttg attaggacat tcattcttgt 19140 cataaaattq aaqatactct aqtcatttaq aatttcattq ttttggaact agacattgtt 19200 tctttatttt tgaaatgtta ttgaaggaat accatttgga gaagatacaa atgtaagaat 19260 tgtgaaaagg ataattgtga cacaaatcaa aattatagat aaaaatatac ctgtaaaatg 19320 tattaaggca ataacattct ttctgcttgt tgaccataaa tatttatatt ccctggatgg 19380 gtacattgtt attgtcaagg gtgtttaaat aatgatcttg catgcataat ttattctctc 19440 tggtataaca gaatcagcaa tttagttttc tgggacccga gaaaaacatg caaaagacat 19500 actttgaaat gtaaaactga tttttccttg caactgtagg tccttctaga tcctatggta 19560 aaagaagaaa acagtgagga aattgacttt attcttcctt ttttaaaagct gagctctttg 19620 gggtaagaag ttatggccaa actagcatgt tagacatgtt tttaacacta tatctggcag 19680 agttttcaat gtaaatatta aagtagatgt taatgtcaat aagtgatctt aataatgcat 19740 cagtagatat tttttcaagg attgtctcta tcttcacgcc tagcttataa tttgccttgt 19800 cgtcttttt tttttctctt tatttttatg tttttatcca tccctggtgg taggggataa 19860 ccttgtcttc ttcgataaca agaagtctga agcttattag aaattttact ttgagaattg 19920 atcgatgaga agaaagcaac tagatatcac gtggatcata tatgcttgaa taaaacaata 19980 attottagaa caaataaata cattttaaaa gttaaagcca aaaacattag ttgaatgttt 20040 aaaaatattt caaattaagt tattoottoa otgtottgta ttactgtaat aatttggatt 20100 atttgtgttt ttctcaactt ttaaaacaaa tatttaaaaa attcctcttt tgattaagta 20160 gggctagata aaatataaaa aatattttt aaactcctct taatttccat atttcttata 20220 taatatgaga atctcttata aacactacct cttagaagtc tccacagaag ctttggtaga 20280 tgtagtagta gggatttgat ttcttagaat ggtataatct gtaaatgttt tagtaaaagg 20340 attaaacgat aaagtcaaaa tgtttatagc acagtgttta ttaatataaa ataaaatctc 20400 ttttttttt tttgagatgg actctcactt tgtcactcag gctggagtgc agtgttgcaa 20460 teteagetea ttgcaacete egeeteetgg gttcaageaa teetteegea teageeteet 20520 aagtagctgg gattacaagc atgcaccacc acacctgcct aattttttgt atttttagta 20580 gagatggggt ttcaccatgt tggccaggct ggtctcaagt gatccgcctg cctcagcctc 20640 ccaaagtgct gggattacag gcgtgaacca ctgtgcccag cataaagtaa aatctcttca 20700 gactctcatg tgatcatgta aagtggcagg cagtcacagt caagaagtag tttaaagttc 20760 atgtttgtaa aatataatct acagattgat actggatttc ataggtaatg tttaagagaa 20820 aataagtttt tagttatcct cagtacttca aaagcaccca tttatgatta tgttgattac 20880 taaactaaat catttggggg ctagaggtgt ttttttatgt gttaagattc cttaaggagt 20940 tctattaggg caaaactttt agtaactgca tattttaaaa gtaataaaac taattttaaa 21000 agettggagg etgggeggg tggeteacac etgtaattee ageaetttgg gaggeeaagg 21060 cgggtggatc acttgaggtc aggagtttga gacgagcctg agcaacatgg tgaaaccttg 21120 tctctactaa aaatacagaa attagccagg tgtggtggtg ggcacctgta atcccagcta 21180 ctcgggaggc taaggcagga gaattgctcg aacttgggag gcagaggttg cagtgagccg 21240 aaaaaaaaa gcttgaagtc agattcgaca ttaatcagta tactttctct caagtagggg 21360

acaatttcta agattttagt ettttaaaat ttattaaeta gtetgageat ggtggettgt 21420 gtctataatc ccagcacttt gtggggccga ggcagatgga tcacttgagc ccaggagttg 21480 gagactagcc tgggcaacat ggcaaaaccc cgtctctaca acaaatgcac acacaaaaaa 21540 cccaatcage tgggtgtggt gttacactce tgaagtceea getacteggg aggetgagge 21600 aggaggatea cetttqccag qqcqtttqaq getqcaqqqa getqqqttca caccactqcg 21660 ctccagcctg gatgacacag caagcccctt tctcaaaaaa aaaaagataa aaaattaaat 21720 taaattaatt aactacactg ggaaggcaaa attcagcatt tttttatagc taaattttat 21780 cctgcttcag tcttttatca tgtaactatg tatatttttt acagaggagt gaattcctta 21840 ggcgtatcct ccttggagca catcactcac agcctcctgg gacgcccttt gtctcggcag 21900 ctgatgtctc ttgttgcagg acttaggaat ggagctcttt tactcacagg aggaaaggta 21960 agtggttaag gtgtgttcat ttttctgtaa catttaataa cttttcattt atcttcttt 22020 gggttttgac catctattat atagggtggg ttttgaccat ctattatata gggtttatac 22080 qacatatgga aagcattcat ttattcacta atatttctgt gtgtctgctt ttaggtgttg 22140 qqqqaqtqat qacqaataag actgatqttc tccatgccct ttttctgtgt cagttgatac 22200 aattatatgg tttttctttt ttaggctatt aggtgttgat agggttgagt aacttacaaa 22260 tqttqaacca gccttqcata cctgtgataa ataccacgta gttgtggtgt atcattcttt 22320 ctacattgct gagttttatc tgctaatgtt ctgttgagct tttgtccatt taagtttgaa 22380 agtgattagt ttgcagtttt ctgtttttgt gttgtctttg tctggttttg ctatccgtgt 22440 aaatctggcc tcataaaatg agatgggaag tattctctcc tcttcttttg tttttttgga 22500 agaggttgta taaaattgag gctgaatctt ggtggttgcc acaatgacag gaactatttc 22560 tgtgactgaa tatattggga attcctataa agcaattatt ttctagggaa gtggaaaatc 22620 aactttagcc aaagcaatct gtaaagaagc atttgacaaa ctggatgccc atgtggagag 22680 agttgactgt aaagctttac gaggtatgag tatggtaaca ctctatataa atcccttttt 22740 cattagaaag acaggaatgt tatacataat gctgtcaatc taataaatac acatatcatc 22800 tagtctttaa cttttctgtt tatcatttag tcattaaaat ttctttggct ttctaatgtt 22860 tttgataaaa tttctaaaac tctccatatt taatggaggc ctatttttt ttctagccag 22920 aactttttgt agactacatt totggaagtg otcactgaca coactotgaa aaattagtac 22980 ttagaatata ctctaattgg tataaatgat ctctgaattg ctatggaaaa ctgggagaat 23040 ggttgcttca ggggagagaa agtaggaggc tgtggacagc aatgaggaga attacagttc 23100 accatataac acttttgtac ttttaaagtc cttaacattt acattattat ctattcaatt 23160 aaaaaatatt qqqaaqattt tactttqaac agttaatttt tcccccatgg gtaccgctgt 23220 catatagttc caactaatca tgaacttgtg tatttcctgt tctttgtaaa tttaaacttt 23280 gtaactcacc aggaagtttg aagccaaatt tgtgtttcaa atatagcaac tccaggatct 23340 ctaggcagat gcatttgcat ttgattttaa atgaatcttg atcccttact ctcacttatg 23400 ttttcccaca tcctactttt tttattttgt tgtaagccat ctaaaattct caatgggatg 23460 ttcttttttt tttttttga gacagagtct tgctctgtag cccaggctgg agtgcagtgg 23580 tgcgateteg geteactata geeteeacet eccaggitea ageaattete gtgceteaac 23640 ctcccgagta attgggacta caggtgcatg ccaccacac tggctaattt ttgtattttt 23700 tagtagagat ggggtttcac catgttggcc aggctgatct caaactcctg acctcaaagt 23760 gatctgcctg ccttggtttc ccaaagtgct gggattacta gcataagcca ctgcacctgg 23820 cctccttttc tgagttttat aaaatttgat actttactgc acgctttgag actgtattaa 23880 ttgaaccatg ttgatgaaca agtttttgtg atgggtatat taataaaata tagatcaaat 23940 ttttatagtt aaatcaatat cgagcttttc tagtgctttc aaaaggacaa cctgaatttt 24000 cccagcactg aaatgatact gaaaccattt catatcttct gtattaagga aaaaggcttg 24060 aaaacataca aaaaacccta gaggtggctt tctcagaggc agtgtggatg cagccatctg 24120 ttgtcctgct ggatgacctt gacctcattg ctggactgcc tgctgtcccg gaacatgagc 24180 acagteetga tgeggtgeag agecagegge ttgeteatgg taaatgeate caecactgge 24240 ttaaqqtctt gttctttgt cagtcagcat ttttagtctt aacaataaat ctactctctt 24300 cagagaataa tatatgtgtt atgttaagtg ttgtgtttga ggcccctgat ggcattctac 24360 agttgtccta tagactgtaa tagcaaaatt ggtagagtaa aaacagtgtg aaaattctgc 24420 aacttcatgg ttagtccttt agggtttttc attctccctt acttattgtt taatttacag 24480 atttactctt ttgttcattt gacaaatatt tgtcaaatgc ttgtgcacag tctgtattct 24540 caaattctag gagaaaaaga agggtgaaca gtattagcgc agaacgatac taataatgat 24600 ggctactgtg tatgagtagc cagccctttc ttggctttct tggattgctt tgtattctac 24660 atgaagatat tccctgggct ttacaggtca ataaatggaa attcagagag attaatttga 24720 ccagggtgac caacaaggag atgacagcat acactatgcg agaagtatac acagagtagt 24780 gtaggagcat ataacctaaa ctgggggtga ggtgggataa ggagttatca gggaaggctt 24840

	ttgacaactg					
atttcatgct	aataaagaag	caaaggaagc	gtggtctaca	ggcaaaagca	cagaggtaca	24960
ggaagtaatg	atatgttggg	gaataccctg	ttgactggag	cttagagtgc	aaggagagga	15020
gtgctaggga	ggtgaggttg	gagggtttgg	cagcattgac	ttgcttcaag	gttcttaaga	25080
gctgaaatag	atataaaatg	caactaagag	tggcttggat	tattattacc	tagtgtgtta	25140
atctcaaatt	ttgaaatcta	tagcatctat	aggactggtg	ttactaatct	tacactcgat	25200
ctgttactgt	tcttatacta	gatctattag	tccagtgttt	aagggagtgg	tgcagatttc	25260
	caggactcag					
tatgaaacct	tataagacct	ggggtaggaa	gagattgttc	tggaagtcat	aggaatatga	25380
actgtatttt	gtttaacaaa	caatacagta	tggaaattta	tcaccettee	agaatattta	25440
tttcagagac	aaatttttat	cattcgttca	tttatttcat	aagatccacg	agtagggaac	25500
ctcactagac	attgctctga	gtatatggtc	tgagtttgca	gtacctcttg	tgtctccatt	25560
agatttatta	ggtcctcaat	agataaatca	gggaataact	agatggattc	atttttaaa	25620
gacatgaaag	agcgatacca	tacatactgc	accttaaagg	tcaaccttag	agtatcatta	25080
tttttaatga	atgtataatt	tttaaatttc	atgtttactt	ttcctaagct	tttgcactat	25740
attgcttaat	tccagctttg	aatgatatga	taaaagagtt	tatctccatg	ggaagtttgg	25800
ttgcactgat	tgccacaagt	cagteteage	aatctctaca	tcctttactt	gtttctgctc	25000
aaggagttca	catatttcag	tgcgtccaac	acattcagcc	teetaateag	gtaatacact	
acttgtaagg	attattgaat	tatgtccctt	ttatagaaat	tatttttcaa	ttttattagt	25980
aattcgtggc	tttaaattta	tgcttctctt	aatgattta	aggatatgta	agtcaacatt	26100
tggtgcatat	tgtgctagag	gcataaatta	taatttatag	ccacctgaaa	igitagiatg	26160
egettteeaa	gaaaatgact	tttttgaaaa	tygiattict	ctttattt	aayaacayag	26220
agaaatagat	agatggcttt	taaacacttc	attaattaaa	tagtagtagt	gaggtgaaag	26280
ataatggcac	ttagtcccct	anagharta	tasattatt	agrygrage	gayetyaaay	26340
adatatgttc	caggactggc	atactactc	actactatta	addattttta	atattatata	26400
acccidata	ttcagaccct gataatagaa	gractatta	actigotating	adyaacaaag	gractatate	26460
Tallallaag	ttttatagga	rggractiga	gatattggtt	accyaacatat	attactaca	26520
gagaaataag	ttggagaaag	accaaaaaaa	catttattaa	tataetttt	tcaccattt	26580
atyculula	aatttaagta	cancanacto	acataaacto	tacaatttca	tcactatttaa	26640
actadyacat	tgccatgaaa	ccatcaccac	acataaagtg	acaaacattt	tcatcactcc	26700
agaagtetee	tagccctttt	actacccatt	cctcccctac	tccatcccca	gacaactacc	26760
agaagccccc	ctgtcactat	accacccacc	acctgatttt	ctccaaatat	acattcaaaa	26820
atatacactt	gaatacaatt	ggaaattcga	attttgtgtt	tttttcttta	ggaacaaaga	26880
totoaaatto	tgtgtaatgt	aataaaaaat	aaattggact	gtgatataaa	caagttcacc	26940
gatcttgacc	tgcagcatgt	agctaaagaa	actagagat	ttgtggctag	agattttaca	27000
gtacttgtgg	atcgagccat	acattctcga	ctctctcatc	agagtatatc	caccagagaa	27060
agtatgtttt	actattaaaa	cctgaacttg	gaatcttctt	tctattqtqq	agaaatgtaa	27120
ttgtagtaag	acaagaatta	aatatattcc	attotagtat	ttgaataagc	agttatttga	27180
gtagaaaatt	agtgtttcca	gctaagatga	tggcatattt	tgaaaattca	tatagtgaat	27240
ataactagta	aaagaagttt	tgtttatttt	taaacagaat	tagttttaac	aacattggac	27300
ttccaaaagg	ctctccgcgg	atttcttcct	gcgtctttgc	gaagtgtcaa	cctgcataaa	27360
cctagagacc	tgggttggga	caagattggt	gggttacatg	aagttaggca	gatactcatg	27420
gatactatcc	agttacctgc	caaggtatgt	ttaaaaaaag	aaaaagtgaa	tacttactcc	27480
cagaagaacc	actgtattat	tggctttggc	tttatgtgtc	agcttgccca	atctccgtgt	27540
gagtcaacaa	gtgtttactg	agttaccaaa	taaatgtctt	aacactattt	taggtacttt	2/600
aacaaatttt	aattttatta	attaattttt	tattagaatt	gagacctcac	tctgtcatct	27660
aggctggagt	acactcacag	ctcactgcaa	cctcaaactc	ctgggctcaa	gcaatcctcc	27720
tgcctcagcc	tccccagtag	ctagaactac	aggcatgaac	caccatgccc	ggccaactct	27780
ttaattttct	tagagacgga	gtcttgctat	gttgcccagg	cagacagatt	ttaatgtgta	2/840
tgatgcagtc	tttgatgata	agaaacttat	aatggaaagc	tgaggtgata	gttacagtaa	2/900
atacattttq	atgtataatt	ctgtttgctt	taatcattca	aattgtagta	aagcaagatg	2/960
aactgtctgc	tqqqatttqa	gcagaaatgg	ataggaataa	actaggaggt	agaagagtta	28020
tcaaggttca	caggactgat	gggtgaagct	agatttccag	acccgggatg	tcagtccttg	28080
aaaaqcaqac	ttggcaggca	tagacgaggc	agatagcagg	ataaaggaga	caaatgtaga	28140
ttgttcttca	gaagatcaga	tggtagagtc	taggaggtag	tgtgttttaa	tcagagatct	28200
gagaggcaaa	gatcattgca	tgagatcagg	gacccatgca	aaggagtgag	aaaaaaaact	28260
gggttaagga	gcctgctgca	tggcaactcc	tgggaacagt	ggccactggg	gcctgggaca	28320

tgttgattgc agcccaggac tgttaaaacc agtgtgagag aacatgggta tggaagtact 28380 agctagcagg atcatgaccc cgatgctggg atggggcatc aagcattagt acatggagat 28440 teagtacate cagatgeagt acatggagae tatatgegta actgetgaet ttgggettet 29500 ttcagattgg agcagaggta gaggtgagtg ggaatattct caatagaggg aactaaatag 28560 qcatacctaa taaaqqaqac caqqatattq caqacagtag cctcatgttt ggctcacctg 28620 ttcaaaaagt tctcttgttc ttgagcagtg gtgccttaaa aggtaacttg agaagcagtc 28680 gattatttgt tcagcctgga gactcttggg atattttact atctttgatt gaatagattt 28740 aaatqtacac agctctcata acttgcccca tgaagcatat ccatgaaagg cactatactt 28800 qttaaaaqat tqqtttqtac tttttaaatq tagtactttt aataaaacag gaaaaataga 28860 agttctgatg cagttatatg cattttatat agaatgtgtt cttaattgga aaaaatttgt 28920 cgtagttcct ttgagttcat ttacagtttt tagtaggaat tgtattttct actgttgtac 28980 ttgctgttac taaagaaaga tggtcgtgat taccatctga attttttttc tatacattga 29040 tetttagetg etaettagte atttetgttt agaettgage tettttteat atttttttt 29100 tttgtttctc agtatccaga attatttgca aacttgccca tacgacaaag aacaggaata 29160 ctgttgtatg gtccgcctgg aacaggaaaa accttactag ctggggtaat tgcacgagag 29220 agtagaatga attttataag tgtcaaggta tgttgtctac ttatcttctt tttttattta 29280 ggtaaaatta acataaatgc agttagccat ttcaaagtgt aaattcactg gcatttagtg 29340 cattcacaat getatgeaac caccacctct etetaattte aaaaettttt cattceacte 29400 ctcctcttgc ttatcccctg gcaaccattc atctgctttt tgtctctatg gatttgcctt 29460 ttctqtatat ttcatataaa acaaatcatg caatatgtga ccttttttgt ctggcttctt 29520 tcacttatgt aatgttttca tggttcatcc aggtagtagc atgtatcagt acttcattcc 29580 tttgcatgac tgaataatgt taccatactt tgtttatcca cttatcagtg gtgaacattt 29640 gaattgtttc taccttttga ctattatgaa taatgttgct gtaaatattc atgcacaaat 29700 ttctccacgg atatgtttc atttctcttg ggtataaact gaggagtaga attcttgggt 29760 cttagggtaa ttctctaact tttcaaagaa ccaccaaact gtctttcaca ccaactgcac 29820 cattcccact agcagtgtgg ggggttcctg attctccaca tctttaccaa caccattatg 29880 tttctcaatt gtgggctagt ctcacatttg gaaagctagt gggagcagcg atccatctat 29940 taaaagttgt atgaaattga gtaatgagcc acctctctct tgtagggctt attatgttct 30000 tgcttaaggc aatcttcatg cattgtgaac agaattatac ataaatgctc agataaaagg 30060 qcaaaccatt cttaaaggga gtagacaact agaggcagga gaccatactg aggcaggaag 30120 ctggggtttt tatggttctg ttacttttga ctatatctca ccattgcttt tgtcaaagtg 30180 agactaggtc taagtttttt tcaggtataa ggtgagtgtg gtaattaagg ggcatgctag 30240 cagatcattt tgggtaatgc ttcacagtcc accactggtg tgtcattgtg gtcgcagatc 30300 cagtatetta getgtgtaat tteagacate ageaatatta gtttaacaaa gggcaattag 30360 attccaagac aaaggaatcg tgtattattc tagccttatt caaacttgat ttataaatca 30420 gtttagtaat ttatttattt gtttctgtat ttatttttat ttctttgaga tggagtctca 30480 ctctattggc caggctggag tgtagtgatg caatcttggc ttactgcaac ctctgcctcc 30540 tgggttcaag ctattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca ggctaatttt 30600 tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tgttggccag gctggtcttg aactcctgac 30660 ctcgagtgat ctgcccgcct tggcctccca aagttctggg attacagacg tgagctaccg 30720 tgcccagctc agtttagtaa tgtataactg ggttttaccc agttgtaaat tactcttttg 30780 tegtgttttt ttgagaactg geaatgaegg agaaactaaa agtgeeagge tgttgeettg 30840 ttcctgttat tttgccttag ttttttttt tttttttt ttctctgaga ctgagtcttg 30900 ttgtgttacc aggctagagt ggagtggcat gatctcggct cactgcaacc tctgcctcct 30960 gggttcaagt gattcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gattacaggc gcctgccacc 31020 gcacccggtg aatttttgta tttttagtag agacgggatt ttaccatgtt ggccaggctg 31080 geotegacet cetgacetea tgatecacea getteggeet eccaaagtge tgggattaca 31140 ggcgagaacc accgtgcccg gtcttgcctt agttatttct tgttccctcc tctagtccta 31200 tagttctctg actgtattga ggaaatgtaa ttaaatatta ttatgttaat agatatttat 31260 gtggttgaat attagaaatt cottattttg gtcacatate etgateagta gttggtette 31320 tggagatagt gatttttcac tagagatgac tttaggacct attcaggttt tttttaagat 31380 cccaatttaa ggaaagacta ttctcattat tgattttgct atatgcaggg aaatttattt 31440 cgaaaggttt ttcagttggc ttttagggaa gattatatat tctctttttt tttttttggc 31500 cttttcccac atgttctaaa aatgatatat tctttaactc ctatgaaaat acattgtttc 31560 agtaattgaa gatgctgatt aaagtcatat ctctacacat tttttaaaaat ttgagataga 31620 tgggactttg tcccttctta caccattcac ttattcactt ggaaaaacta ttatccaata 31680 cttatqtqqc agacactqtt tctgqcacaa gggattcaqc agtqaacaaa actqcctttt 31740 tggagtttac attctactag tggaaagcga caacaagcag atagacacat tcagtatata 31800

46

attcactgtc agatggtggt ggtaagtcct atgtaggaag aaaagcaggg taaggaggct 31860 tggagtaact ggagtgagtc atagatggac ttgtcaggaa agggtttctg aagaggtggt 31920 atttgggcag agatctaaat aaaatgaagc aacaagccat gagaatatcc gggggaaaat 31980 gttctgggca gaagcatcaa gcatagaact tgtggtatga tatttattct agcacacatt 32040 aattttaaaa atgtataaaa gacatccatt taatcatatt aaagatttcc atgattcatt 32100 tagacttagt cagaaaccaa atttatattt totttttaaa taattttato toaactotta 32160 ttttacccaa taggggccag agttactcag caaatacatt ggagcaagtg aacaagctgt 32220 tcqqqatatt tttattaqqt tqqtaqccta tqaatqtttt taaaqtaact gactctqtta 32280 ttatttatca atcagtgctt tttttggtct tgttttttga agaactgata tttgaaacct 32340 gtggtttatg tgaattatta ataagctaga ggacgtggat tctctatttc atcaaataat 32400 acaaaacatt ttagatatta aattttggaa attatttggt tttgttttac aatagaaata 32460 ctcctcaaag tggaatcgaa gtggttattc aaagaaatct cagagtagat tcttatatqa 32520 agcaaataat tgcccctaat ttatctctaa attttgtaag ttctaaattc ttttttcccc 32580 cagtttctaa tttatctctt ataagtcaag agtccatctg gccaatttaa tttcagtgag 32640 tgtaactatt ttgcatatat taaaaaactg tatatgaata cagaagatgg tatttaagga 32700 tgaaaataat tattcaaatg tgatagcatt atggggagtt ttaaaataaa agttactgtt 32760 ttattcttcc aaaaatttta ttataaagta tacagttaag agaatataca taaaatacat 32820 atgcagetta aggaagaata ataaaatgaa taetteatgt atteaceace gagtttacca 32880 ggaaaaagca taaacaaaat aaacctcttc cacgtaattc ctgggttaaa gagaagttat 32940 agtggaaaat atttgggagc aaacgataat gaaaatacta tccattaaaa ttgttagatg 33000 ttgcaaaact gatttcaagg aaaatttata gtgttaaatg tttagaaaag aaaaaaggtt 33060 aqaaqttaac cacttatqta tctatctcat gaaattagga aaattataga tataaactaa 33120 aaaatatgtt aaaagggaaa taataaagat aagaatgaag tttaatgaaa cacaaaacag 33180 agaagctcac aaagccaaga tttattttt gaacaccgag tacaattgac aaatctctaa 33240 caagtttgat taagaaaaaa gaaagcatga ataaacaatt ttagggataa aaagggaaac 33300 atcgctaaag atatcccaga aatgtaaaag ataataaggg aatattatga aaatattcat 33360 gccaatacat ttgaaaactt aggtgacata gacaaaaaca aaattgacca aaattgagca 33420 aaaaagaaac aaaatctgag tagtcctgta acttagtaaa aattgagtta gaaaagttaa 33480 agaagtettt acacaaatca aacatcagae teagttttet aggagagttt tgecaaacat 33540 tcaagtagca gataattctg gtctattttt ggccccagaa gatatatttt acttgccatg 33600 catttaatga gatagetgtt gatttttttc aatcacegtg acaggtgttt tatattaggt 33660 gttattcgcc agacatctag tccacctgtt gccagatatg gaattaatat tcacttattt 33720 tgaattaaaa tttgttaata aattaataaa acaaagtcaa agttcaaatt attaaaaaaag 33780 taaaagaaat aaaatatatt ttatagagag cccttacaaa acagtaccaa cataatgagc 33840 tttccaaatt ttgaatgggc aaaataaatg aataggcatt tcacaaaaga aggaagggtg 33900 gccaataagt atatattaat ataaaaatgg ttacttgtaa taggaatcaa aagtgtttga 33960 cttattgact aagagtcagt ttttgttttg atccctgtta gtctatccag aaggcatggg 34020 tottaataaa caccttgacc tcaacagttt actgaataca agggtaattt catatgcctt 34080 qccttcttta agggtttgtt gtaaagatta aaataaatac ataaatatat ataaatacat 34140 ttatatgtat ttatatgtaa ttacatacaa cttgccttct ttaagggttt gttgtaaaaa 34200 ttaaaagaag tatataaata tatataaata cataaaataa atacattcat atatgtatat 34260 gaaatcactt tgccaactat gaagcctgat tcaaatatga aatgttgttt gtttttccca 34320 gagcacaggc tgcaaagccc tgcattcttt tctttgatga atttgaatcc attgctcctc 34380 ggcggggtca tgataataca ggagttacag accgagtagt taaccagttg ctgactcagt 34440 tggatggagt agaaggctta cagggtaata attataaata cagaaataga atgttataac 34500 aaaatgtcat catgtcatca gattttggta aaaaaatgtt cttttttcct ctaggtgttt 34560 atgtattggc tgctactagt cgccctgact tgattgaccc tgccctgctt aggcctggtc 34620 gactagataa atgtgtatac tgtcctcctc ctgatcaggt gacaatttca tatttagagt 34680 ccaaaaccca acaaatgcta cactetttee ttgtgagett taettetgee aggtaatgge 34740 aattgtcctt agaagaccag ctttcttagg gaaaagcttt agccactgtt tgctcaaagc 34800 ataaaaagat totgaattag atgcaaagco ttttttttggc ccagtgcaag totgaaaact 34860 ttgtaatcct tctgtgttgg ctgattgggg aaaaaaaaat gcaagaaacc taatgtatta 34920 tattttcaca ttatcttctg ttcaaagatt acatacttcc attatcctgt caaaaaaaaa 34980 actctgatac agaatcaagc atgtgaatcg taagcatgta agcaggtttc atagagataa 35040 tttttcaact cttccttgtc ctgtgttgtt ccaactctta ttctccaatt tagaagcaaa 35100 caaataaatg aatgaaagaa cagatagaca aatgaatagt caaaggtata aagtatctgt 35160 atatatgtta catgtagcta ttatttaaat tatttagatt ttccttttqa aataccttct 35220 tggcacactt gcctaaatct agaaaataag cactgtgtga ataagaaatt atttacactg 35280

47

aatattttgt aggtttttgg gtttttgttt ttcagacaag gtctcacttt gtcacccagg 35340 ctggagtaca ctggtacgat cacaactcac tgcagcctct atggcccagg ctcaagcaat 35400 ctccccacct cagcctcccg agtagctggg accacaggca cacgctacca tgcccagata 35460 attttattat taatttttgt atagagatgg ggtctccctg tgttgcccag gctttcttga 35520 actocaggge teaagtgate eteceaecte aaceteecaa agtgttggga ttacaggegt 35580 gagccaccat gcccagcctt aagagtgttt gattttcatt cattttccta tatatattat 35640 ttctgttggg gaaaaattc caaggaagat aaatagtagg ctgttggtac atttctcaac 35700 ttacttataa agctttttag atatataagg ttaatttatg aagaaaatca taagatacac 35760 aatttaagat aatatttta attttattt ttatttgtta aataaatttt tctcctttca 35820 ggtgtcacgt cttgaaattt taaatgtcct cagtgactct ctacctctgg cagatgatgt 35880 tgacetteag catgtageat cagtaactga etectttact ggagetgate tgaaagettt 35940 actttacaat gcccaattgg aggccttaca tggaatgctg ctctcgagtg gactccaggc 36000 aagttatatg aggaagttgt tatgacattt tatgagtgat aaaagaagta caatgtcaaa 36060 atttccacct taaaaaatgc tattttttaa acaactttgg taaaactgta tagaaacata 36120 aatttacctt tagttgaatg ttccatagtt ggaatatggg ttttgcagag aatttataat 36180 tatgaagttt gatgtctgtt tctttaacat taccttaata ttggcaaaaa catgttggtg 36240 tttgcaagga tattatttaa attgggatac catgaattaa atactacaaa caaaaataat 36300 tagagttttt tgtttgtttg tactttaact tttaaaaaaat aatcagttaa agttgttgtt 36360 ttgaagctca cattgttcca atctggccaa taggagcccc ttttgtatgg ctcctgtatc 36420 tttatgacat gtcctcatca ttcttgaatc acttcctcac ttccagatac agtaagttat 36480 tcttggccag gtgcagtggt tcacgcctgt aatcccagca ctttggcagg ccaaggcagg 36540 aggatcatti gggcctagti tgagaccaaa tcatggtigc acaaactgta cccactatgg 36600 acaacagagt gggatcttgt ctctgtgaaa aatttaaaaa ttagctgggc atggtggcac 36660 atacctgtag tcctagcttc ttgggagagg ctgtggcagg aggatcgctt gagtaaatcc 36720 aggatgcagt gagccatgct tgtgccactg cactccagca tggatgacag aatgagaccc 36780 tgcccccaaa aaagaaaaat attcttggtt tatcttgtac tttctgtatc ccagccctag 36840 catcagcctt ttctctaaag acagtattat gattttaata tttacagtag atatttgaac 36900 tqttacatta taqactttac catatatttt ctaqqaaqqa ttattctatt actcttcttt 36960 accacatttg tttggaatgt ctacagaacc tacagtttct aaatcagaaa ctccctaggt 37020 ttttgctatt ttggcaagcc attgaagttc ttccctctcc ctttactacc agaaaggtgt 37080 gtatttgtag agctctctat aatgagaaag cactctataa catggttgat tcatcatttt 37140 ggagtagaaa agtatgaatg gaaagtcaga gacataaaaa taaagcccag aggtctgagt 37200 cttagcttca ttacagactt tcttggggga tggttggtaa attatctaca cattctatct 37260 tgtctttata attttaatag ttaaattttt accatgtgcc tcaaaaccgt tagagaatta 37320 atgagetett tgaaaaatge ttetaagttt ettgtattge tetaatagaa tgetatetat 37380 gttattattt atttctgaga ctaaaattgt ttacatcttt aaactggttg tccttttgtg 37440 tattttagga tggaagttcc agctctgata gtgacctaag tctgtcttca atggtctttc 37500 ttaaccatag cagtggctct gacgattcag ctggagatgg agaatgtggc ttagatcagt 37560 cccttgtttc tttagagatg tccgagatcc ttccagatga atcaaaattc aatatgtacc 37620 ggctctactt tggaagctct tatgaatcag aacttggaaa tggaacctct tctgatttgg 37680 tatcttgtgc agtcatcatt atacagttct gaaatataaa gctatatgtt ggtgtaaagt 37740 tgcagtgatt tctctcctaa ccagccccac atattcttcc tggttggttg gttcttcagt 37800 aaaatagtet tgtttettge ttacactaat tggtaatttg catteettgt taagatttte 37860 aagacagggc tgggagcaag gaaccaaagt agcgcgtggt tgtgattacc tttggtttct 37920 ttqaqqtttc tcttacctaq tqqctttaaa acatctttaq qaqcaqttcc attttataqt 37980 aaacttaaat totgttatca tgaacagttg aggataatga ataatttgat acaataatgt 38040 aagaaattcc tgaaaacaaa gtgttatctg tgatactttt gctgcatagt aagcacaatg 38100 aagtgtactg ataatgtttc aacaggaaag tgttttgatt aaatgtgggc agtatcactg 38160 ttctactagc attcaacatc tcttctaaaa attaatagtg gttcactgta attttattgg 38220 tacatgtaac atctgtacat gtgtttggtt atctatatgt ttcctggttt tttgtacatt 38280 tgctttatta atttaggctt tttttttttt tttttttga gacagtctca ctctatcatc 38340 cagactagag tgcagtggca caattatggc tcactgcagc cttgacctcc tgggcttagg 38400 tgattcttcc acctcagcct cctgagtagc tgggactaca ggcacatgcc accatgccca 38460 gctaattttt gtatgttttg tagagacgag gtttcaccat attgcccagg ctggtctcaa 38520 actectqqqc teaaqetate tqeqtqeett qaceteecaa aqtqetaqqa ttacaqqtqt 38580 gagocactat gootagoota actoagactt taaaaaatata aaagoaatto attittatto 38640 ccaagaacag taaggtggtg gtttaatttt agtctttaat tctgttttta atttattcta 38700 tttagaaatg tcccagaaac ttagtataac tttactttct gaaaatgaag aaacctgtcc 38760

ttgggcatta gtgtgttgga tttaagcaac aaagttaaaa aaacctaccc tgtgttatgg 38820 caattttcac ttgatggtgg ttctataaca caggtatcag tgaaccttta taaaagatga 38880 acaacttttc agcttgctta atttcagtta attaacatgt atacttatct atgttaatgt 38940 tttattgctt aaaatgttta atttttatat ttggtaaaca gatagttttt tctctccccc 39000 tetteettee atettteatt actacaattt accatgeaga geteacaatg tetetetgea 39060 ccaagctcca tgactcagga tttgcctgga gttcctggga aagaccagtt gttttcacag 39120 cctccagtgt taaggacage ttcacaagag ggttgccaag aacttacaca agaacaaaga 39180 gatcaactga gggcagatat cagtattatc aaaggcagat accggagcca aagtggagta 39240 tggctttttc cccctcatta taattgttaa aacttcttaa aaattgtttc acccttttga 39300 tatatatttc tttgacttat aaacgagcta tatttataaa caagggacca gaacacatta 39360 actcagtcat ggttatgtgc ttccttgctt tcaatgtttc attatcttat aaggaagaga 39420 acgtatggtc tcttgaaaaa actgacaata agaagtaaca actggactac cacattttt 39480 tttacatcct taatttaact cttcgtcaat ttctttttt acttaaggag gacgaatcca 39540 tqaaccaacc aggaccaatc aaaaccagac tggctattag tcagtcacat ttaatgactg 39600 cacttggtca cacaagacca tocattagtg aagatgactg gaagaatttt gctgagctgt 39660 aagtaacaga ttctgttttg gaagtacagc tactattaca agtgacatag tattacactt 39720 aaacctttaa agttcgtgtt taaaataaaa atattttgaa tatttaaaag ctaattcaaa 39780 aaatatgtgt cgtagctatg cattaaaaaa ccccaaaatg tcagaagtac agaagtcaaa 39840 attgagtttt cattaaccag ttcatttgat tatatttgaa ttattcataa tggactcatt 39900 taattttagt aactttgggc tgggtgctgt ggctcatgcc tgtaatccca gctctttggg 39960 aggecaagge aggtggatea cetgaggtea ggagttegag geaageetaa eeaacaeggg 40020 gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccaggt gtggtggcat gtgcctgtag 40080 toccagotac ttgggagget gagacaggag aattgettga acceaggagg tggaggttge 40140 aqtqaqccqa qattqcacca ctgcactcca tccaqcctgg gccacagagc gagactgtgt 40200 ctcaaaaaa aaaaaaaaa atttagtaac ttcgaagaaa taagaaggaa aattaaaagt 40260 tgaaagtgat totaatgtat agtttataaa attttgttat aaaaatacct gttttgoott 40320 caaaataatt tatattaata ttttattgac ctcaagaaca tttaaataca ttcagattta 40380 ttcatttgtg gaccacattt gttatacatt ggatttaaag gatccttgca attgagttta 40440 tggccaccta tgcatctgag acccatggac tgggaaccat tctaggtcaa tgattcagtg 40500 tgattcaatt taagagatgt ttattcctgg tctttagaag ctgctacctt ttgttatcta 40560 attttgcagt actttgaagt atgtatgtat gtgtacatac gttagtgcta tgtatttatt 40620 aaagaagaat cagaaaacag aggtaaggaa aaataaggaa acaaatttct gttaagccca 40680 ccacctccca aagcatattt qtttatatqc ttatatatqt tttcctatta tggtaagaac 40740 agtetqtaca tattqctata tagcagtece cetttateca catacatect gaaaattgtt 40800 ttacatttta aatgttaact actttattgt ttttaaatgt cattttatag tgtagctatg 40860 ccacaatatc caatttttag acatttaaat tgctcccagg caatgtggta atgaacattc 40920 ttgcagctga atatatgcac atatctaatt gtttcactag gatagaggtg gaattgtata 40980 acagggaget cacattettt aaggettetg aaatgtattg ecaaattgee tgecagatat 41040 actgcaccat cactaacatt gtgtgttgca gtatttttct aaacttggcc cttttgattt 41100 tagaaaaatg atatcaataa tttacatttc tttgattaaa gtgtagaagt tataattttt 41160 catattattc attgtcattt gtattttatc ttttctaact tgtctcttca tcccctttgc 41220 teegttttet attggagtge aactttattt gtaagaatte tttttaattt etgtgaetgg 41280 aattttttt totagtttgt tatttocogt toatttotta aaatataatt gtgtttgcca 41340 acaatccatt atcttttgtt ttgtaatggt agtatttata catattaaat tatctctttc 41400 ttttttcaga tatgaaagct ttcaaaatcc aaagaggaga aaaaatcaaa gtggaacaat 41460 gtttcgacct ggacagaaag taactttagc ataaaatata cttctttttg atttggttct 41520 gttaagtttt ttgatggctt ttccatatgt tgtaacagga aaaaaatggt gtctatgaat 41580 ttottottaa tttaacaaat ttggttaatt tataaaatca cagattggta aatgctataa 41640 ttatgtaatg atcaggattg agattaatac tgtagtataa attgggacat tataacagat 41700 tocatatttt atttoctaaa atctaaatto agtotttaat gaaataatat tagocaaatg 41760 gtggaactaa tttatttctt ttgaggaaaa gataataaag aatgtaatta aatttaaatt 41820 tcttggaatt cccagttgta tattcatcac ctttgtagca tttgacaaat tttatgctta 41880 gcagcttctt cactgttttg aaataaaata tcctattacc tactgataca attatctgtt 41940 ctttgtatat caaaaaatgt gaaatttaca cataattcaa atacatttaa ttatccgctc 42000 aaccagaaat gaaatcacat ccctctacta tactacatcc agctccaagc ccaagatatt 42060 taaatgacat ccattcctct cctagttcca gttatgattt tatcttgata ttctctcata 42120 tatgaactaa attataaagt tagccaccat caatacaatc tgcgtatcta atatcttaac 42180 tatatagtaa tggggtaagg gaacagcaaa aaggagaaca ttaattaaaa tatacaagta 42240

WO 99/67395

49

```
agcctgggca acatagtgag accccatctc ttaaaaaaaa aattagccat gcatgatggt 42300
atgeetetag teecagetae ttgggagget gaggtaggag gateaettge teecaggagg 42360
ttcaaqqttc taaaccaqca aaqctcaqaa tcccaqqqqa taqaaacaaa qacttaqtqq 42420
atcactagta ttaaactgag acacgtcacc ctgcattgca ctttgtttct cagttctttg 42480
atgaaatcac tgagctgaca tacctgccct cttttcacca taaagtgagt ttcatgatca 42540
gaagcaatgt ctatgggata gcctaacaaa caatgtaaaa accatttagt aagttcatga 42600
agggtggtgg tggtaaaaat ttggagaaca tacaaaacaa atacaattcc aaggtgtgtc 42660
ccctccaqqa aggacaaatt qctqcctqct ctqtgataga agaggatcag atgtaatcaa 42720
cctgccgtca gacttgggct gttctctct gggtgtggac ttgcctggtt ggtcactgct 42780
gctgacaagt aggctgtcaa tatagctggg ttgtcatgtc agctgtggtg aggggggaagt 42840
ccacattgtg gaggecacat coctgeacte ttggccaatt tgaccatgaa tettaageac 42900
tggggtggct ggaaaagaca gccgattgac atccatacag aggtcatctt gaccacttga 42960
ttagtataag cactgaaggc ttttaactga gcattcacat aggacacaaa tattctgatt 43020
ctttgggccc attccaagaa ctctgggcat acttttcctc cagacctcat acccagttgt 43080
gttctttcca aatttctggt catctggtta tgttattagc cactatctgt gaatcagcat 43140
agatttttat atcagacatc tctacctcct gacagaatgg aggagatatg ttacttaaca 43200
attetgttcc cttggaagat ttcctgtctc cactgtttgt aagggctact ccctcaatgt 43260
agcagtaatg ctttcactct gatgggaagt cacagtggaa ttctgggtct ccaagaatta 43320
gtgttagtgc atacacagtg tctgataatc cccagagtgt ctggtgccct tggatcctgt 43380
tttctctggc tcttcattct tagtctgacc taggtgtgag aattaggtca ggggccatga 43500
ctatattgtg gtgactcaaa ccaggccttt gtttactaac tgggagattt ttacattgta 43560
agaatcaagt aggatctttg cccatgtatt ttggtcttaa gaacacaaat gatatggctc 43620
caatgactgg aggaacacca gggtccttgg tctcacgctg atttagataa aacgactgtc 43680 aggcctctga gcccaagcta agccatcctc ccctgtgacc tgcacgtata catccagatg 43740
gcctgaagta accaaagaat cacaaaagca gtgaaaatgg cctgttcctg ccttaactga 43800
tgacattcca ccattgtgat ttgttcctgc cccatcttaa ctgagcgatt aaccttgtga 43860
aatteettet eetggeteaa aaceteecee aetgageace ttgtgaceee egeecetgee 43920
cctaaqaqaa aaccccttt qattataatt ttccactacc cacccaaatc ctataaaatg 43980
gccccacccc tatctccctt cgctgactcc tttttcggac tcagcccgcc tgcacccagg 44040
tgaaataaac agccttgttg ctcacacaaa gcctgtttgg tggactctct tcacacggac 44100
```

```
<210> 64
<211> 16869
<212> ADN
<213> Homo sapiens
```

<400> 64

```
aagctttagt agagatctca aaaatggttg gatggtagca aattactaag aactctcaaa 60
gtttctaaag ccttagtttc agcttgctag aaaacctatg ttgagtatta tggctagttc 120
catagttgag ttgggaaatg tctttgagga gacacttttt cactttgtat tcatctgtac 180
attttctgtt acttgcattc tgtcatgctc aggctattag agcaggtaca tttttataac 240
tggaatgttt atgtgtagtg aagctctgag aggactttgc attagatctc agcagcataa 300
tcagaaggtt gtcctttgtc tcagcaattt ttaagctaat agtagcagaa attgcagtgg 360
aaatagactg ctttgccaca acattcagaa aatcatttat ctttttattg cagttcttgt 420
caccaaacaa tacattttag tacttctcaa attgcagaac tctcataggg ctgggaaaat 480
gcctgtagac acatacatac tatgaatgtg ctaatgtttt ttgtattttc atagcccatc 540
aaagctcctg agtcagtttc cactataatc actgcagaat caatcttcta caaggtaagc 600
ttttgtagag ttactgaagg aagagttggg cctagtgggt aatgtgccac taaaatgttg 660
gattagtcta aaggtctctg ctactcttta tttgtataag gtgtgattat actttttgtt 720
cccttcttag ctgttttccc ccataagtgg ctgttattaa aacatctcat ctagagctga 780
agtgggagga gaaagtgcct actgacacat gatgtgagga tcttaagtat tttttttag 840
tgtagattgt aggaattatt cttaaaatgc tgattgtata gtgtggagcc atggaagact 900
qagccqttaq tqcqatqqca ttqaaqaatq aqaaqqacaq aqacaqqatt tqqactaqta 960
gaggttgtcg actgtggtgt caaatgggta gagtaggccc agagattcta aaatgccttt 1020
aagtggagtt gagctgagta agggcagtag tgaggattaa cacctactag aaattcatag 1080
tgagaggaat tccaagatgt tttgataaaa gaatgaggag gtcaggtttc ccagggccaa 1140
```

agtccatgaa catctgatac ctcagtgaga gaagtgacag attgttgtgt ttaaaccaga 1200 agtottagga aaggaattag aacatagaco oocaaggoto ggcaggootg gcacggcaca 1260 ggcagcaacc attgaaggct atttggtgtt tcgggatctg aactgtcatt taggggacag 1320 tggtgtgagt tagtacttta tacttgaccc aggtggactg agaaactcaa gtgatgatgc 1380 ccttaagtat acttttttt aagcccacaa tctatatagt cgaagtctgt tcctcccaac 1440 aggggtacac tggcattcct cagcagggct gggaaaaacc aacaacaaaa aaagtctgta 1500 cacaggcaaa catctctctt atttttccaa catttaatac attgttaata aaatatctaa 1560 agtttagcaa acagttgctg tgtatcagtg gctgagcatt ttgcatgctt tatttcattc 1620 agttcactct atgaggtgga tactactatc cccattttct agatgagaac attgaggcac 1680 agcgaggtta attaacttgt ccaagatcac atagccaaca agtcatggag tgaggcagtc 1740 tcatgccaga gcttaagcct agagcatagt tcctggctct acagctttag caagtgactg 1800 gctatgtgac gaggaccaac ctctctaatg tctcatctgt aaaataggaa ttgtaaatag 1860 ttactacete agreggeteaa atgaaateat atgegetaag cacettageag ageaageact 1920 caatqaataq taggagttat cacatetteg tatttgtgca ttacetteac agtttacaga 1980 ttaaggccag aagcaacttg ttgagctacg ggtttagtgt actaacagtt tccatgtgtg 2040 tetecatgga agggtgtgtg ggacetgtta ttgtgactgt etgtaettte gtattgttgt 2100 ctgccaccca tgtttattaa atgataagga caataatgca acaaagtagt caagtaatgt 2160 tgcaaatgcc cagtattgta gtggctatca cagcagtgcc actggcaggc agcaccatgg 2220 tggcaagttc aagaggtcac tgccagccac tgagctagag cccagatcag gcatgcaaga 2280 ggagcctgag tgggagccac tggggatcac ggccaagagt gtgaccaccc aagacccaga 2340 atggctgagt ggcctccctg gagcatggca gtggcagaac aactccatga actcagatct 2400 ggtgatgcct aaactagtgc tgttctcgtg tggacccctt ttctctacca gaaaccttga 2460 atcctctcag caaatgagga gactactcag atcagtgact tagtcctgtt tggtgttata 2520 tatgtgtaca caacacagca catattaata aatacctact atgtgccagg cactgcctac 2580 cactggaatc tttcactaag acattgtttt tactttgcat ttctgccttt acactatgaa 2640 agtagatgtt ttggattcat attcattcag catacatttg aatatgctgt gttatgcata 2700 gtaagcctat gataagcaag tattctcatt tagaattttgg gaatattgat tatacatgtg 2760 gacaaacaaa ccataaatgc aaactattta tatgataaat aactttggac tgatggctgg 2820 gaggaaggac cagctattga tgggtaggaa ctagcaagta gcggactgtg gcctgcatag 2880 accagaccca teegtagtga teeagatgaa acageeacce teagacactt ggataaaggg 2940 tccaccagga aaaaactcct ggcctatcag gtgctatgtt acagttcagt tactggaagt 3000 atttcctcaa aagtgttttt atggttgagg tacacattcc tacagcttta cctgctgcca 3060 agtccctgtt tcaagggaag cagcaatgaa ttacactgtt cccgtagtca aggacagtat 3120 atottaccaa gaactatacc cacttaagga ggtgctggat gtcataaaga tttggatcaa 3180 ccattatggg tgttcagagg agagattatt tccagctcaa gacccaggga agaggacata 3240 ggatggatac cagagtcata gggaggattt aacacaggac atgtacacat tagttagttg 3300 ggtataaagt ggaacagaaa tgaatgagac acaaagcctt gaatgccaga aatactagta 3360 gtcctgttgt ggaaggatat aaaactcaac tgggagtgga agagaaaggc agcagtgagt 3420 ctaggagatg tacagtaggt tgaggtaaac atatcctgaa gactataatc caaagattat 3480 ttttggtttg aatttgtttt ggtttgaatt catggtatct attttctttg agtggatggt 3540 tqqqqaqqqt qqcatqtaqa atqcattctt accaaatcaq catqattttc aagacagtac 3600 agagaaaaga ctgctgagct gatgtaggag ctttggctgc agtctctatg gctttcagca 3660 agccgtttaa ccttactact gcttcatgac tgtggctaac aaagtaggga tagtacggag 3720 cacagaggat ttttagggcg gtgaaactat taatactctc tttgtatgat actataatgg 3780 tgggtacatg tcattataca tttgcccaac cccacagaat acacagcacc aagagtgaac 3840 cctaatgtga actctggtct ttgatgatgc tatgtcagtg tacgttcatc cgtgtaacaa 3900 gtgtaccact ctagtggtgg gaggggttat tgataatagg ggaggatgtg catgtgtggg 3960 ggcaggaagt atatgggaaa tetetetact tetgeteaat titgetgtaa acctaaaacc 4020 totgtaaaaa ataaagtota ttttttaaaa agtggggatg gtattacggo aatataaaat 4080 caaaatactt tatgaacaaa tettttetee agatgtaaae tgteatatat geaccetegt 4140 atgtgtatgt ataattttca ttcaaacgtg aaacaacttt agaattggca ccaaacatat 4200 aaacactgat acattagact atctcgaaca ccttttactg accactttga aaacttgctt 4260 acctattaag gttcattcat agctgtgatg ttctattttt attttcaatg tgggattatc 4320 ttctgtttcc cccagggagt atattaccaa attggtgatg ttgtttctgt gattgatgaa 4380 caagatggaa agccctacta tgctcaaatc agaggtttta tccaggacca gtattgcgag 4440 aagagtgcag cactgacgtg gctcattcct acceteteta gccccagaga ccaatttgat 4500 cccgcctcct atatcatagg taagtttgac aaatggcaca ggttttttt taacttagtt 4560 aactetecaa tattatgtaa aagagtgtgt tagteagett gggetgteag gacaaaatat 4620

51

cacagactga gtggcttaaa caacagaaag tcactttctc acagttgtgg aggctgaagt 4680 ccaacatcaa ggtgctggca acacggattt ctgggggaggc ttttcttcct ggcatataga 4740 tggtcacctt cttgctgtgt cctcacatgg cctttcatgg agtgagagct ctttggtgta 4800 tettettata aggacaccat ttetgteaga tgagggeece accettatgg ttteatttaa 4860 cettaattge etcectaaag gteteatete caagtaceat caeattgggg attagggett 4920 caacatataa atttggaggg tggcgggggg ggatgcaatt cagtccataa caaaaaaagc 4980 atgagtatta ttaagtacaa aaaaattaga gagctttata gaaaatatga ggcattttat 5040 gtagctggag tgtgagtgct atcagttatt ttgagttaga gcaatgtgca tctactaaga 5100 agtggtatgg ataagatttt tttggagtga cccagggtta aactgtacta caagaatgta 5160 ttgctcagga actaggttat ttaggttact tatttataca aacctattca aaaataattt 5220 aggaaagaac tatcccagtt atcccatact tgcaaattct caatatgtgt gcctctgcat 5280 gctacacatg tcatcttagg cctttatagt ataaaggctg atagttgaaa tggcagctgc 5340 tgtgcttttg ttaatttcaa agctgccaaa acagttgtga gatagactca caagaattta 5400 ctgattaata caatttttaa agttttcaga tttttacagt tacttcagac tttttatctt 5460 tetgeagtga geatgeatea ttaettttge ateetgagaa caageataag tgtgtttttg 5520 gagagaactc cagggacaaa taatatacca ctgttattct cacctatatg tcaagtttga 5580 tacattacca aacaattcta gccttctgct tataagtata tagaattttt atttacctta 5640 totatggate aggateteag cagaggeagt gatgtateag aateacette gggatteete 5700 tactqcctcc tctttctaat ccccaqattc tgatatgcat ccttgtccta cagcgaggca 5760 gcatggcatg aggtcagaac accagttctg gagccagact gtctaggttc acagcctgcc 5820 atttaccggc catgtgactt tggcaagttt cttagtctct cttgcctcac tttcctcata 5880 tgtaaaatgg gaataataat agtgcctacc tcagaaggtt gatgtgagga atgaaggtat 5940 tgatacatgt aaacttagag cagtgtgggt acaaaataaa catgatgcaa gtgttcaatc 6000 actitttttg qqaqaatqcc atattettta aqeeqttaaa qaaqaaaaaa tqattaaqaa 6060 taatttcaaa gtaatgcatg tttcaagggc taatgccagg ttgctcccag agtggtctct 6120 cccagtgtct agaaatttta acatcttatg aaaatgatat atatggtcaa aaatgtattt 6180 aacctttccc ttggctgcct tccagggcca gaggaagatc ttccaaggaa gatggaatac 6240 ttggaatttg tttgtcatgc accttctgag tatttcaagt cacggtcatc accatttccc 6300 acagttccca ccaqaccaga qaaqqqctac atatqqactc atqttqqqcc tactcctqca 6360 ataacaatta aggaatcagt tgccaaccat ttgtagttca caaattaaaa ctgggtttcc 6420 aggcctggtg tggtggctca cgcctgtagc cccagctatt gcaccactgc tctccaagct 6480 gggcaatgga gtcagattct ctttcttaaa aaaccacaaa aaaactggat ttccagttct 6540 ctaatattct tagtaccaca agatatgtca taggtatctt taaatgaaat tcttagctgg 6600 aaaagtgact aaaaagtttt tctcctgcta cctagtaata aacaaatcat tgtttattac 6660 tggtcactta gaaaattaaa agggataggg ccaggcacag tggcttatgc ctgtaattgc 6720 agcactttta gaggccgagg caggcggatc acctgaggtc gggaagtgga tcgcctgagg 6780 tcaggagttc gagaccagcc tggccaacat ggcgaaaccc cgtcgctact aaaaatacaa 6840 aaattagcca ggtgtggtgg catgtgcctg taatcccagc tatttgggag gctgaggcag 6900 gagaatcgcc taaacccagg aggtggaggt tgtagtgagc caagattgca ccgctgtgct 6960 tgaggttggg agttcgagac cagcctggcc agcatggtga aaccctgtct ctactaaaaa 7140 tacaaaaatt agccaggtgt ggtggcgcac acctgtagtc ccagctactc gggaggctga 7200 ggcaggagaa ttggttgaac ccaggaggcg gaggttgcag tgagcagaga tcgtgccact 7260 gcactccagc ctgggtggac agagcaagac tccgtctcaa agaaacaaac aaaaaattaa 7320 aagggataga atataatgaa atatattttg aacttaaatt atattctata tgtgtatctt 7380 cctaggcaaa agctgtaatt tccagagaga ccattaggaa caggtagtat ctatttttct 7440 ccattattta tttctagaaa ctcataaaat ggattgtatt tttctataag aacaaaatat 7500 taattaaggt atagatgact gaccaagggc ttaatcaaat aaaatgacta acagcatcta 7560 tcataaagcc acacaagcct tatgttctca tctcaaaaat gctgtgacag ctttttggct 7620 gctttaacca taagaaaaat gattggtgga tgattttatt agcccaggct tttaaaaact 7680 ttcatctagg ccacgtgcgg tggctcatgc ctgtaatccc ggcactttgg gaggcctgag 7740 tggatggatc acttgaggtc aggagttcag gaccagcctg gccaacatga tgaaaccctg 7800 tototactaa atatacaaaa attagttggg tgttatggtg catgootgta atcocagota 7860 ctcgggaggc tgaggcagga gaattgcttg aactcgggag gtggagattg cagtaagccg 7920 agatogtgcc actgcactcc agcctgggtg atagagcaag actgtctcaa aaaagaaaaa 7980 aaagaaaaaa ttttaattta atccttctgt agaaacaggc attcagaacc attccattga 8040 tottaataaa gotgotottt actgtttota gtoaaaaatg agacttogat caaaccataa 8100

52

gattttatac tgcagatagt cagcttcacc aaagccgcag aggaaacatg tcgagatcag 8160 gcttcctgct tgatagtctc ttgactacca ttaaaacgaa tattgggagg tcatgaaagt 8220 cattggtagg ccattagcat tgatatcttt aaaacatcta ccctaaacca tctgctatgg 8280 acccataata agaggcctgt tgtatatgaa attgtctaga attcaggtgc aggtctttgc 8340 cggttaagta agggagcaac acgtaaaatg ggagaggagt ggggtgtact cacttgcctc 8400 ctettttgte etgatttaac cagcattttt caaccetggg aaaatttgca gaatetaagt 8460 tgattgtaat gattttgagc tgcagcagct ttaactctta ccctttttcc acatagttat 8520 ggtgtttgag ttggaaagaa acaactatag gtagctacac gtacataatt atctctttat 8580 tcacaaaggg tatagtaaaa ttgattgtaa ataactttct aagtgccaat attcaaaact 8640 tttggattaa aatgtatttt tcaccgtgca tttactttgg atgtatttat ttcatttaaa 8700 caatttaaat ggggctcttt aaccaaaaat ggtatttaaa accaaaacag tatcgtactt 8760 agaatttgga gtagaggccg ggcacagtgg ctcacgcctg taatcccagc actttggaag 8820 gctgaggcag gcggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggtc aacatgaaac 8880 cccgtctcta ctaaaaatac aaaaattagc tgggcgtggt ggcgtgcgcc tataatccca 8940 gctagtctac tcgggaggct gaggcaggag aatcgctgga actcaggagg cagagactgc 9000 agtgagccga gatcgcgcca ctgcactcca gtctgggtga cggcatgact ccatctccaa 9060 aaaaaaaaaa aaaagatttt ggagtagatt catcattaat aagtaacaga ttttaggaaa 9120 atcaaaaaat ggctaataaa atgaacacaa tgtaaaaacat ttattaaaat gtagactttt 9180 aaaaatctat aaattgatca tctgtttata aattggcaga tggttgtgta ccatctttta 9240 aaataaagat tgaatttcac ccagtgtgat ggttcccatt gcttatattt ctcctgctga 9300 ggccggacct gatatggccc tggtctgtgt tcccagcctt gtttcctcat taccactaaa 9360 atctttcccc tgtatgcccg cccaattttt ctggctctga gtccttgttc atactgttct 9420 ctccaattct accttccaaa ggcctttctt aacaccttcg gattctttct ttgagaactt 9480 tccagattcc catgcctttt tggaatcaat ctctatccta ttgtcatcac atttaagttt 9540 ctacttccat catectcact cetatecett tggteetggg atgacaggga tgetgtgttt 9600 tatttactca tctttgtaac ttccacataa cctaaccccg gttcttgctt atgggagatg 9660 ctgattgtag ggtctgagtt agatactgtt aactaaaatg cttgttgata ttttagttat 9720 taattcatat taactttggc tgaaactttt aaattctatt gtgaatagtc aagtaaaatt 9780 tagattgtta cattctgggt tagtattaga ttgtttttaa gattgtttta aacaagatgt 9840 ttttaagatg agttttaaat agttctctta acacaaataa agcttaatat gagtatttga 9900 aggaaattat cccaaaccat tccagttcct ggctgtgaaa ggcttttcca ggcctaataa 9960 gttttccact tcagccgtaa gtaggtgaaa tcaaatgaac aatagaggga aatgtattta 10020 tttgctttat acacatgcat gtgtgttgtg tctacatata aacattgcac acgcttagaa 10080 tgaagtttct gtcatgccca gaaaagggag aggcattttt gtggattttg tctggctgcc 10140 ctggggatgt ttgaagaact gtgctgttta cttcatacca ggtgtgtgag ccataccttt 10200 ggtaggaggg tatacctcct acacccaaga aatataagcc aggagaaggt ctgtgccaag 10260 agaaggaacc caaatgaccc acaagaggtg ggccattaat tattgggtca gatgcataaa 10320 tgcacagtaa tttattaag cacctcttaa tggtgaccca caaggaagat tgctcgtagt 10380 agcggaaagg ttcacaataa ataagagaaa aaagcagaat gtagaactgt atgatagcaa 10440 ttctgcaaac aagaagcatc ttttataaaa gatggaagga gcccaggcac agtagctcat 10500 gcctgtaatc ccagcacttt aagaggctga ggtggaggat cacttgagct gcagtgaccc 10560 atgattgtgc caccactcca gcctgggtga tagaagtgag accttctctc aaaaaaaaa 10620 aaaaaaaaa aaagacggaa atteeteeag aattttaaca tgtcaacaga ggttttetgc 10680 agctactttt ttcagcttta tacttcgcag tattttccaa attttctcta acaagcagta 10740 ttttccaaat tttttacaat aagcacacac acacacaca gtttgtttgc ataagtgccc 10800 aactggtggt gaacaaccgc tggcttttag tctatacata tctagaatat tttataaata 10860 gtagttctta aacccttgaa agggagtgaa tgaccagctg agaaaataaa gtcagtgatt 10920 tcattatttt cctatattca catcatgatt ctaggaaaga acttgggagt gacttccttc 10980 agetteagee acteetggge eaggegeatg ettagetetg tggtaaaggt eaccagette 11040 ttctgcaggg tgcctgtatc atctgaattg gaggtttggc gagggtaaga gactgatgta 11100 cgctgctgac ttaaggcccc aacaccaaac acagaagcaa cagccttaca cagagtgttc 11220 agcaagetce aacaattgtg taaggtaaag ttteetttat agatteettt tetatatege 11280 tcctaqtqqt tctqtttctc tqatcqaatt ctqqctqata acaqttqctq agactctqaa 11340 agagaaggca aggaactact gtttctcatt ataaactgtt tagaattatt tggccatctt 11400 tttgctatga atatgtagtg ctttgataca ttttttaaat caaaaagtaa tgaaagagat 11460 cacataggga aagatagatt ggattatttt taaagtttat atactaaatt gaaaagcaaa 11520 gaataaaatg ggagaaacag ctccctcatg tggctgttgg caggaagctt ccattcctct 11580

53

ctgtgggcct ccacaggttt gctcacagca aatggtccgt gacagaaaga cgcaagggca 11640 qttqcaccca agatqqaaqc caccatcttt tctataacct aatctqaaaq aaqqqacata 11700 ccaqcacttc tqccatatqc tqttqqqtca cacaqaccaa ctctqqtaca qtqtqaacac 11760 aggaccacac aagggcgtga attccaaggg cagagaccac tagggaccac ctcagaggca 11820 cagagggaca ccctatccag ctggtggcca atgtaaatta acatagcttt ttagaatagc 11880 taagaatcca tgctaagagg atttaaaatg tggaccaaaa aatgggtata aaaagaagtt 12000 gttaacagta tttaaagttg tgaaaaacca gaaacaatct aaaggtccaa caataggaaa 12060 atgaattttg atatttttct aatagaattt tatgctgtca tcagaaatac catttacaaa 12120 taatttttaa taacgcaaaa aaaagtttat aaaatgttta gtgtaaaacc tggacacaac 12180 tacataatga ttctgatttt gtaaaaaaaa aaaacaaaaa cacacacata tacacatgca 12240 tacatatgca tataaagaaa actggaacaa acaaaataac aagcatagtt ggaattacag 12300 tcattttaat attetttatg ettttaaaaa ttttgaagtt tgtattaeta geateeacta 12360 cttacgtagt caggaaaaaa atacaacttt aaaatagata tttaggtcca aagatggtaa 12420 tctaaatggt gttacaggct gaatgtgtgc ctgatcccca tgccccaagt tcatatgtta 12480 aagccctggc ccccaaggca atggtattag gggagtaggg cctttgggag gtaatcagat 12540 ttctacgagg tcatgagggt ggagcccgca tagtggaatt agtgtccttt taggaagagg 12600 agaacagacc aaagccttcc tttctctcct cactatgtaa gaagacagcc agaaggtggc 12660 cacagocagg aagagagete teaccagaac ecaaatetge tageacettg etettgggtt 12720 ctcagcatcc agaactgtga gaaatgaatg tgtgttgttt aaaccactca ggctacggta 12780 ttttgttgca gcagcccaag ctgacagaga tagaaacaac acaaggaccc atcagcagac 12840 gaatggatga tcaaaacgtg gtgaggtcgt gcagtgggat attattcagc cgtagaagga 12900 atgaaattct gatacatgct ataatgatga accttgaaaa catgttaatg gaaataagcc 12960 aaacttaaaa ggacaaatat tgtataattc cacttatatg agttagttac ctagaatagg 13020 caaattatgt catagataca gaacattaga ggttaccagg gttgtgggaa gaggggtatt 13080 gtgggtacaa attttcggtt tggagtgatt ttgaaaaaat tctggaaatg ggtagtgaca 13140 gtagtcaaca tgatgaatgt acttaatgac actaaattgt acacttaaaa atggttaata 13200 ctgggctggc gcagtggctc atggctgtaa atcccagaac tttgggaggc caagacaggc 13260 qqatcatqaq qtcaqqaqat tqaqaccatt ctqqctaaca tqqtqaaacc ctqtctctac 13320 taaaaaataa aaacaaataa aaaaaaaatt agccgggcat ggtggcaggc acctgtagtc 13380 ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa tggtgtgacc tgggagtcgg agcttgcagt 13440 gagetgagat egegeeactg cacteeagee tgggeaacag ageeagatte egteteaaaa 13500 aaaaaaaaa aaaggttgat acctgggtgc ggtggctcat gcctgtaatt tcagcacttt 13560 gggaggccaa ggcaggcaga tcagttgagg tcaagagtta aggaccagcc tggccaacgt 13620 ggcgaaaccc catctctatt aaaaatacaa aaattagtcg agtgtggtgg tgggtgcctg 13680 tagtcccagc tgctgggagg atgaggccta ggaattgctt gaacccagga ggcagaggtt 13740 gcagtgagtt gagattgcgc cactgcactc cagcctgggg gacagagcga gacttagtct 13800 caaaaaaaag gttaaaattg taagttttgt tatgcatatt ttaccataat ctttaaaaaa 13860 tagatatata ggagataaag tcaacagaat ttaataacca gttgtaaata gagactgagt 13920 gaggaggatg aattaaggaa gacattgagt acaacttttt ggtaggtgaa aaactcttaa 13980 aaaaatacgt gggcaaagat cctacttgat tcttataatt taaaaatctc ccagttagta 14040 aacaaggcta ggtggagatt tgcatgtgat gtgaggtgtg tgttctgttt tgtaatgtga 14100 ggactgtgag ccatctcctg gacttgaata tccattagat aattgaaaat acggatttga 14160 gaactcagga gacgtgcaat gcagtaacaa aactctgcac ctagttgatt tctgtctcct 14220 aatttaatgc ttttatggga caaactgtta ggcaggtggg caagatggac agccatattt 14280 ttgtgggttt ctggcctgtg ggccagcctc agtgctcact ctgaggtcat gtccaaactt 14340 agaacacatt caggoctacc acagtcaagg ctccctttct caactctagt cctctgcaca 14400 aatatccgaa gcctagaaat aataatcatc tgtccttgtg tcttgcatta tgaaagccta 14460 ggaaagggcc ttgggaatta agaagaatgg aaaaactggt ctaactgctg catgcttcag 14520 cttgcagggg aatcactgaa atggggacag gccataaaag gacaaccaga agagtggctt 14580 cagcaaaggc atcgtttttc agagcaagct agagaatcct gccagcgtcc tcaggcaggg 14640 cccctgggca cagaggttag gcaagggagt gtcccagcat gttgatgccc tgagcatcag 14700 aataatgcca tagaggaget tecaaagagt teattteagg tittgtaage egaacattte 14760 taggcaaata aaatttgatt ttgtgaataa agcttgtttc ttcaactcca gtgcagattc 14820 tcatagattg atagtggctt gtgatccaga taaagaaaac aatttttcaa agattcatat 14880 totttgtaga tgtacggatt tagagaccat ctaatctaac tccctcattc tacagatagg 14940 aaaaatgagg cctaaagaag ttaagaaaat accatggaaa tgtcactgct gaactgccat 15000 acgtaggate egaaagaaat tgggtaaatg etaetgtgag aaatacagta etaggteeaa 15060

54

```
agaatctaat acaaattaaa aatctaaatg ttatttctaa agcatccctg cacatggctg 15120
aacttacata gtttcatttt ctttcttttc tgttgaagaa gaggcaattg gctgggtgca 15180
gtggctcatg cctgtaatcc tggcactttg agaggccgag gcgggtggat cacctgaggt 15240
caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa 15300
aattagetgg etgtggtgge egetgeetgt aateceaget acteeagagg etgaggeagg 15360 agaattactt gaatetggga ggtggaggtt geagtgagee aagateaege eattgeacte 15420
tagcctggat gacaagaggg aaactccatc tcaaaaaaaa aaagaaaaaa agcaatcact 15480
aacctgtgtt gtttattaaa catgacagac tggcatgaag taattaccaa actgtaaaca 15540
aaaaagctac aatctgccag gcatggtggc tcatgcctgt aatcccccac cttgggaggc 15600
caggttgggg gatcacctga ggcctggagt tcaagactag cctggtcaac atggtgaaac 15660
ctcgtctcta ctaaaaatac aaaaattagc ccggcgtggt ggcacatccc tgtaatccca 15720
gttactcagg aggctgaggc aggagaatca cttgaacctg ggcagtgggg aggttgcagt 15780
gagccaagat cgcaccgttg tactccagtc tgggccgaca gagtgagact cggtctcaaa 15840
aaaaagaaaa aagaaaagct acaaccttaa tetcaactte teataacate atetetaett 15900
ctgattagaa gagtggaagt ggggaggttt attacaaaaa gactgttata ccttacacac 15960
ttctccccat gaatagtgaa ggtgtgagtg aaaaagacag caattttatt ttttttttga 16020
aacaggttct tgcactgtca cccgggctgg agtgcactgt tgtgatcact gctcactgca 16080
gcctccacct cccaggctca agtgatcctc ctacctcagc ctcctgagta gctgggacca 16140
cagttgtgca ctaccatgcc cagctatttt tttttaagag atggggtctc actatattgc 16200
ttaggctagt tctcaaactc ctggcctcaa gcagtcctcc gaccttggcc tcccaaaggg 16260
ttgtgattac aggcataagc caccacaccc agccagcagt tttagaataa agggtgaagg 16320
tgctgttggg gaaatataat ttaaaaaaca aaatcttctc tcaacccaga aatcctctcc 16380
atgaaggcag tagagaaaga taagctttat tattgaataa aaattaaatg agaatgtgat 16440
gcacatcaca ggcactttgc taagagatca caaagacaga aggaaatttc accattttgt 16500
acagccaagc aggtacagcc cattacatgt atgttttcga gataaatagt cctcaactaa 16560
gagaacttga cagcaccact ggtcacacag ttcattctaa ctttacctga taattgatgt 16620
qaccacttqt qttatctaaq atatcaactt ttcqqqqqtq qqqqaqtqtq qaaacaqqaq 16680
ttacttttat agcttggtgc aaggtactca ttaagattag gctgttaccc tcccacagaa 16740
actggaagat aggtatgcta tetggtaatg tttacattte ecagateett gagaaagaca 16800
ttcctaggtc ataaagctga caaaaggctg attcagtttt taaatatata tatctgtata 16860
tqtatttca
                                                                    16869
```

```
<210> 65
<211> 15000
<212> ADN
<213> Homo sapiens
```

<400> 65

gatctcttga tcccaggagg tcaaggctgc aatgagctaa gatcaagcca ctgcattcca 60 gcctgagtga tagtgggaga ccttgtcttt aaaacacaca cacacacaca cacacacacg 120 agggcctttg accactcttg agtagaagac tcgagaagaa caaagtagaa ggccagagaa 180 aacacacaa cacacaaa cctcatctgg aatgaaaaaa acataatgca tttggtttct 300 ggttccttag gctgttatgg aacaaccaaa gaacattatt ttggtttctg aggtcagaac 360 tattttattc ccctcaagca cactatgctt atggtttgag ggagaatgag aaataggaaa 420 ctaggaacag gctgaaatgg tctaatcttg accatctaat tctgcagtgt cttattctca 480 ttctaaaaga gaatggttat attcgctgtt ctagcataaa aagtaatgat aaaaataaaa 540 gatecegtat taccagacaa taateeeeta gaetgtttta atgettggtt gagtatttge 600 ttatgatctc agactttaaa agatggtctc cccctatggt gaagcttgtt aattatgtag 660 gcatcattaa tgtctgttta cttatcaaaa ttttatcatt gttagttgta ttactacttg 720 acagtccaat ttatttaatt gaaaagattg gttaacattt tatagtcaaa gtaattgttt 780 cctgtgtttt ttcctgttta ggttattgga gtgatgagta aagaatacat accaaagggc 840 acacqttttg gacccctaat aggtgaaatc tacaccaatg acacagttcc taagaacgcc 900 aacaggaaat atttttggag ggtaagtaag ggaaatttct tcagacccat taaatgttag 960 gaaaaaatgg agctaaaaga gctgggtggc tcacctttct catcctgtgc tgagaaatgc 1020 tggggctcac ccataagtat ccagcatccc catggacaca gggaattctg aacaaatgtg 1080 atgaaaccga tgaaatgtct ggcctgtagg tggttagtga tggagatacg ggctatatgt 1140

55

gaatcttgat ttttgcaatt cattagaget ttgtaatgaa aggaaacagt ttgttgcttg 1200 ctttaaggat aggttcattt gcatttctcc gcaaggaagt agtaatgagt taccaagcct 1260 tagatttcac coctttttga tttcttgctg acttaacttt aattgaatgg aagagttatc 1320 acaaatqaat tatctttttg gttttttttt ttttgagatg gagtctcact ctgtcaccag 1380 gctggagtgc aatggcatga tctcggctca ctgcaacctc cgcctcccag gttcaagcaa 1440 ttgtcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactaaggtg cgcgccacca tgcccagtta 1500 atttttgtat ttttagtaga gacggggttc cactatgttg gccatgatgg tctcgatctc 1560 tggacctcgt gatccgccca ccttggcctc ccaaagtgct ggaattacag gcaagagcca 1620 ccgcgcccag ccaggaatga caaatgaatt accttataag taaatgccat taaggaagga 1680 tagctggaag atgggttgag gggaatggag gaccacagaa ctagtcctat ttaaatacat 1740 gtgcatggta aaatgattcc atttgacaat aggttaatta tctcatagca taaggaaaat 1800 gcttaacagt catatgcaag atgataagct ttcctatagc atccaaccaa aagatctagc 1860 cagtacaatt teetttgeta tattagggtt agaaaggeee eeagaggtga accaattaga 1920 tggaatcott gaataaaaca ctggattago agtgaacaga aaaaagtcag attgotttos 1980 ttottoccat agatgtotoa gggatattta gtttoctoag aagataaaga atttagtaag 2040 cgtttttttg tgcatactta catgaaatgt acattatttg aattctttaa aaagaaacag 2100 ctgcatgata acaaaaattg tgttatgctt gctttagctg gtatttttgc ctagaacgat 2160 tatatcqttc ggacaagaag ctattcctaa gaaacaatat ttttaatcca ggaagttttt 2220 catttttaga aatttatctt actatttccc aagcaaaaga gggtagttac agattcacta 2280 agaatcatgt gctcacaatt tttatttaat aattattcct ccttaaaata tattaatcac 2340 ctgacttaca atggtggaac catgagtgca tttttgcctt tattgtcaat aacgtcttct 2400 cagaagtgag ccacaaaggt gcatagttct tggagttaaa ggtctgaatt aagacaatcc 2460 agcataagtc tcattaatgt gtgattattt tgagaaaagg caagaagtac ctaagaatct 2520 ccccctcact gtccagttcc ctgtttcatt taaagattca ctgtaagtaa ctgaaaggct 2580 ttccttggga ggatttattt gaatcagtct ttcacatgca aaggatattg tagaacatct 2640 cgtttttgct ggcaggaata tgaacatctg ttgtgaggaa agaaaaagtt tcatgcaaat 2700 tacactgcca aagaagggat gttcaagttg agaaaccagt gacatttctt gtaactgtac 2760 tatgaatcag cgcattttaa tcttctagat aatatatgga agtgcaggaa ggtggtagga 2820 aacqqtqttc attttacata tqcqttattt tattctqtqt qaqtqacttc atgqcaccqa 2880 cattgctgtt tttaaatgag gatacagtaa attgcagtcc gaggaaggct aactggaatc 2940 aacatacccg tagctttaga aagcagtttc cgcaccagcg aagagtacaa gagcgatgga 3000 acccatgtt cctggaagtt tgcacatcag agtaaacaaa cttgaaaacc cctcttgata 3060 gcagaattca cccagcettg ttecatttte tettaacaaa acacacegea aaagetetea 3120 caagetgett tgatgaagee acatgtattt ecceetteae aatttacagg aagttactet 3180 taaaagaaag tgattctggt gtttaccgcc tgtgttaaag ggacagagtt cctttttatt 3240 totgataacg tttgagogaa atacagaaac tatotgtaga ctagoatagt oggtaogtga 3300 gtaaggaaaa gcaataacct gctgtccggt gagcacaaaa ttcctgctac gaacagtgcc 3360 ttactgctgc ttggagactg caagtcgcag atcacactag gtattgactg attgtataag 3420 gaaatttett aaagtetaaa gtaaaggtgg taeeteetaa aaagagggga agagagaaaa 3480 ctttgtgtgg aaggataagg agtgtgttta tagtttcagt aagagtgtac gttttaattt 3540 ttottottoc totgootott tgocaagtag cotgagtgoa totgttatoc agaagtagta 3600 ttactctagg acaaacttca aattcttcat tctgcgttgc ctttaaggaa caacatactt 3660 tcttcctgtt ctttttccaa aaacacacgc ctatggctct gtgtgtggtg ttttagccag 3720 gacatgttta tcaagaggaa aagtgacttc tcagtaatag actgtcaaat tcgggctgct 3840 qcccqaqtqt tcqctttqtt atqqcaqqtq aaqttcacct ttgccccacc cagtgtttcc 3900 acaaaaaqqc aaqqttccaa qtattcatat gaacaagtgt tactttagga cttggagggt 3960 tgggggtgga ggatgtttgc atagttgaag ccttgggcgg gggtgtagga aacggcgagt 4020 acagaggcca tagaaaaagc taagactcag tttgacgtcg tcagccggct tggtcttcta 4080 cccagtgact caaagcacta aaagtcagca taatcggaac tgaagtcagt agcatcgccc 4140 atttqccatt cactqcaqta qcaaaaqtaq tactctgtgg tgggttaatc ggtttgaggc 4200 ageteettaa atgaacatti gigitteatt ittetgitat itteeegaac atgaaaagac 4260 gataaaactg aaatggaaaa ggtaactgac aaaagtgtgc cttacctgtt tccgccctga 4320 tttctgctga ttcaagacta ttctggctaa actgattgga ttctttttct aactaggcag 4380 taggggatca gaaatcacac acggtaccgg ctgtgtttat tctgagaggt gctggggagc 4440 tttgggtctg acttcctttt acatgcctgt cttctctttt ggacagatct attccagagg 4500 ggagcttcac cacttcattg acggctttaa tgaagagaaa agcaactgga tgcgctatgt 4560 gaatccagca cactctcccc gggagcaaaa cctggctgcg tgtcagaacg ggatgaacat 4620

56

ctacttctac accattaage ceatecetge caaccaggaa ettettgtgt ggtattgteg 4680 ggactttgca gaaaggette actaeeetta teeeggagag etgacaatga tgaateteag 4740 taagtggatt acagaacaaa aaaataaaaa atgccagtaa tgtcggttct gcccctttga 4800 actaataaca tgtigtttaa ttatacggct ttgtcatgtg ttggatgaag taggtggctt 4860 aagctaggga ctaggaagag gaaaaacatt ttttgagtcc ctattaacta ttaggaaact 4920 tgatcattta aaagtatata tatatatgag gagctacctt gagttttgaa ttcaggatgt 4980 tacaggaaga aatatatgte caattetaat ttateeaaaa geagttggga gaattaeagg 5040 gattggtcca gacatgctgc gtatgcaagg tatagccctc atctgtggta ctttggcagg 5100 gcttagactg catcaaaata tttatagatg tacatttgag tgtacagtta ggatctgatg 5160 tggaacattg taagatcatt gctagaaaaa ctttgtcata atttttcaat attattctaa 5220 gtgaataacc gtaaagattt tacatcttag cttccttcct tacagtaaaa aaactatctg 5280 atotottgat cagtattata gtagocacct atcactttat ottaacaaat totcaattoo 5340 ttaggtttat gtgcttttac ttcttttatt tgattaaaat tgctgtcatg acctctctct 5400 gcagagggct gcatcatttt ggtcattctc aagtgatctc tttgagcaat ttaagaattg 5460 ccataagatt ctaacctctg ctgtaactat ggttgtgtgt tcttggttag accactaaat 5520 cttattagca gttttaaaaa ttattccttt tggtttagaa gttaagacta aatgctgaag 5580 tttttgtaac ttttggtttt gatatcattt caaacttaag aaaacatttg aagaaaagga 5640 caaagaattt ccacttaccc tttacccagg tttaccagtt attgataagt atatccattt 5700 getttaccag aaggetaact tgttttagtt eteattttea eetttgagae atttggaata 5760 aatatcaatg ttaacataaa ttggaatttt gactttgatt ttaggaccaa tgaacaagcc 5820 aagtacttac cctagtcata tataatccaa ctgtatggtt atttggtatt cattccacac 5880 ttcattttac ttgatctccc ttaagattgc aagattgtgt ttgcagtttt tctgaaaatc 5940 tggggctata aaagcatcag gacctccccc gtaggggagg tcgtgtgttt ggggtcctta 6000 cacaacaggt taccettgag etteaggaaa agaactgget eteagtteee eagtteeage 6060 ttaatgggtc taattaggtc ctgaccaaaa aggtggcagt tcttttccct catgtctctt 6120 cagcgctccc cgagactctg gagactctgt catatcccta gggctgagcc tcccaggaac 6180 catteggetg tigiggeate tgtgtatgee atgeecagtg etgaggaeet agtaacaaac 6240 qacaaatqca caggcacagt ggcatttttg tggaactcgt attccagctg tgcgtctcag 6300 aagaagcgca cagctccctc ctggctttct taacatagtg agccacttcc acttaagggt 6360 ctccttacat tccttgagtt taatcattca tggattcaga ggaaagtctt ttgatttttg 6420 cttttcttta aacagttcat ttgaggtgac ctaccccagt gactttgcac caaccaccaa 6480 gaaacttttt tgcatgcttc ccgcaccctg tgccaatcaa gggaagggtt taaaggcctg 6540 gcgtttttat tcctcaaaga aaggttttgc acagtatttt aaggttcaag tgcttctact 6600 ttgtgttcag aagcaactgt catatatact gtgaaatgac accttttatt tatccctttt 6660 tatttatgca gtatgtcccc ttttattttg gcagaatttt ttctaaatgg tggtttaaca 6720 ttttcaagca catttcattg tccaatattc atagtaaaga atgagagtta acaataacca 6780 gtcacattaa aacaagatto ctgctgccag ttgtgaaacc ggttgtctta ggcgtggcag 6840 ctgatgattg agactgtgat caggaaaatt tccactattt catcaggcct aataggtaga 6900 ttgtgtctcc aaatgaactg tgttgggttt ccatgcttaa agcacaatag aggtggtgca 6960 agaatctcca tgagggctta aatggcagtg atggttcagg cggtagagtt tggagaagaa 7020 gggatttgaa acaaaccaaa ggaaagaaaa gtaagtagcc agaaatcaca aaatggcatt 7080 tttctaaaaa caaaggaaaa ggaataaaag aactaataag tttgaaaccc ctacccctcc 7140 caaatttggc aggggggag gtatttttt tctatctatc taactaaccc atctaqaaaa 7200 cagttgacca aattatagac ttctaaatgt taatctgctt tctcagtttc agttgaaaag 7260 agactttgtt ttgcctactg cagaacttct aggttctttc ttatagtctt ggggttctta 7320 ttatagatcg aaaatgtgag tcggcataat taagccattc ggagtcttca gaagcagttc 7380 actottgaaa tgactoogto ogoctacago catttaagat ttoagaacaa aaacagatot 7440 tgattttctt tttcatgtta actcaagctg ttgctgagtg ggagagtcag aaatgacacc 7500 agetecactg attactcage tgetgaagga tgatttttta aaatgeacet ttactgtata 7560 tggacttcct aatttccacc tgtagagcat cttagggagg ctaacatgtc actctggatg 7620 ttcttttaga ataagatgca aatctatttt tctgaaggca ttagagatag caaacattta 7680 ttgtgagttt actatatact aggcactgtg ctaagtgttt tgcatagaaa gtttaaaatt 7740 ctggcttttt tgttggccca atcataagtt tcatatcagt tcaacattca aattatatta 7800 aggtacttaa gaagaatccc tggctaaatg tgaggggcag tgccacagat ggactgaaac 7860 tttatgctta ttgcacattt atgctattat tatttgttga attatagaac caagggagtg 7920 tggaagccac tggaaaaaat atgagactta gatacataat ttgagtaaaa atggctcaaa 7980 gtcatgaggg taaagttttt tgtatttcca ttttattcga gcggcatcgt ttttaaaaaat 8040 cattatgaat ttgaccctat atagatgttt ccaaataatt ctttttcacc ttcataaaat 8100

teetteetgt ggetgtgaga tgeettgeet ateagtttte aagettagtt gtetttetea 8160 tcctttacca ttttagcttt aaaaaacaaa agtgacaatt agaacttcct gcctgctggg 8220 cctcactgaa agaccgatat tggcctgata aggagatatt tattttgttt tagtggcttc 8280 agaaatccct ctccctcagc aagctttcca tcacggcccc cccgtcagca tcttccctga 8340 tagcgttctt ctctgtgttt attctggggc ttcaggctcg cccaggagga actgataacc 8400 gtcagcctag agaatacatt taaagggttc agttctggag tttcacagag ttcatttcta 8520 gacctatcag atagcaagtg tggagttctt tctcaactaa attcaagcag agacattttt 8580 tagacgatga aggatatttg cacaaaggct tcagcatgat cccccaaacc tgctgcctct 8640 qaaqqcatct ccacacattq acaqccaatq ccttcagtgc gttcctaggg caggtgtcct 8700 ggcttgagtg actgtcctcc aataatcaga gctcaaacta aacatcgtat gttttacttt 8760 tggtttccag gcaaggctga gcagggaatt ttcagttttc cctgcccaga tgggtgtttt 8820 ttcctgaagg catcatttat tgtgtagcga ggagacaggg ctggctgtgg cagggatagt 8880 ctagaactgt cctcattgct gctgttccta aatagtatct ttaccaagta ataacgtgcc 8940 ttgaactggc tcaggaagta cctattgtgg tttggcagag gtgactgtca cgccttgtga 9060 ctccaggggc cagcactgct gggatcctgg ctagaccaga cagagccttg gtgaagtgct 9120 taggetgtet geacategeg aggaaggtgg tatteactte getaagetee ttggeatagg 9180 cagtttgaac agggctttat caaattcgta ttcaacaaga gtagaagcga aaattgatga 9240 ctgtgtatta cttgaaatga gtcttaatct ttcacattta gttctcaggg tatgctgatt 9300 tcctttaggt aaaccatgaa catcagaaag acttttatta acctatgaca gggtccccac 9360 cccagtattt ttccactcca ttaaaatgga agttttttt ttttttttt ttttttgagac 9420 agagttttgc tcttgttgcc cagtctggag tgcaatggca caatctcggc tcaccacaac 9480 ctccacctcc cagattcaag cgattcttct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca 9540 ggtgtgcgcc accacgccca gctaattttg tatttttagt agagatgggg tttctccatg 9600 ttggtcaggc tggtctcgaa cttccgacct caggtgatcc gcccacctcg gcctcccaaa 9660 gtgctgggat tacaggcaag agccactgca tccagcttag gctatcttac tccagcctaa 9720 acagcaattt totatoataa ggtotgtact aatgaaaaca gaatcaccca aggotgotgt 9780 ttgttctgtc tgtgctgcca ttgtccgcat tttgctgagg aggaaacgga actgcacttt 9840 tqaqtqaqtq qcccaqaqcc ttctagaatq agagtqcgtt ggaagccaga tatgtggcga 9900 ttgtgtcgcc agctgttact caggttttct caagaaggag gagcaacttt ggcagttttg 9960 cttcagttct ctctagccct ctgtgtaatc gccccttttt ctttatttca gcacaaacac 10020 agagcagtct aaagcaaccg agcactgaga aaaatgaact ctgcccaaag aatgtcccaa 10080 acctctaccg ttctaacatt tcacccctca catcagaaaa ggacctcgat gactttagaa 10200 gacgtgggag cccgaaatg ccttctacc ctcgggtcgt ttaccccatc cgggcccctc 10260 tgccagaaga ctttttgaaa gcttccctgg cctacgggat cgagagaccc acgtacatca 10320 ctcqctccc cattccatcc tccaccactc caagcccctc tgcaagaagc agccccgacc 10380 aaageetcaa gagetecage eetcacagea geeetgggaa taeggtgtee eetgtgggee 10440 ccggctctca agagcaccgg gactcctacg cttacttgaa cgcgtcctac ggcacggaag 10500 gtttgggete etaceetgge tacgeacce tgeeceacet ecegecaget tteateceet 10560 cgtacaacgc tcactacccc aagttcctct tgccccccta cggcatgaat tgtaatggcc 10620 tgagcgctgt gagcagcatg aatggcatca acaactttgg cctcttcccg aggctgtgcc 10680 ctgtctacag caatctcctc ggtggggca gcctgcccca ccccatgctc aaccccactt 10740 ctctcccgag ctcgctgccc tcagatggag cccggaggtt gctccagccg gagcatccca 10800 gggaggtget tgtcccggcg ccccacagtg cettctcett taccggggcc gccgccagca 10860 tgaaggacaa ggcctgtagc cccacaagcg ggtctcccac ggcgggaaca gccgccacgg 10920 cagaacatgt ggtgcagccc aaagctacct cagcagcgat ggcagccccc agcagcgacg 10980 aagccatgaa totoattaaa aacaaaagaa acatgaccgg ctacaagacc cttccctacc 11040 cgctgaagaa gcagaacggc aagatcaagt acgaatgcaa cgtttgcgcc aagactttcg 11100 gccagctctc caatctgaag gtaggccttg agagagagca gtccaagggg ctgtgagtgc 11160 atgcttgtgt ttgtatttag cttgctttcc atggggtatc gattgcattt gcagtagtat 11220 gagccccgg ttggggatag tgggtatgga ttccgcctgg cttttgccac ttctagctct 11280 ttgactttgg acaagtgact tcccttctcc tgattttctt ctgaataata aaaaaattag 11340 gggtttggac tagaagatta ggtgaaactc cctgctagcc tgtgattttt gtgcttttaa 11400 qaaaaacacc attctgaaaa catgaagatt tcttcttttt aagactgtct tgatgctttt 11460 cttaagatat ttgcatcaac acttgagtct tggagcagaa atgttaggtc tcagagccag 11520 cttgagagca gagctaacac atgtggcttc ttcccaggtc cacctgagag tgcacagtgg 11580 agaacqqcct ttcaaatqtc agacttqcaa caaqqqcttt actcaqctcq cccacctqca 11640 qaaacactac ctqqtacaca cqqqaqaaaa qccacatqaa tqccaqqtqc qcaqtatttt 11700 ctgggtagac cttctgacct ttgtagaaaa tgtctgtgag tcaccctccc atgtcctata 11760 tagcccgtag ttaaagccaa caccagattc tgcgttgtcc catcctggac tgatggcact 11820 atggtccttc ccagtacttt gtatctgctg atgacttgag atggcacagc cagcttccag 11880 tgggtgggaa aatggtaggg gaaataaaca gcccctcgtg tgctgtgtgc ccacatcccc 11940 ccgtttgctt aataccacac tggaggtgcc acaaggaggc ttctcacctc ctaggttgct 12000 gggcgttggc cggtaagcct gccctcccg ttggcaactc ttaatcttct ggccttcctg 12060 totocottoc otgototoc totococtae actotagoto toccacaaga gatttagoag 12120 caccagcaat ctcaagaccc acctgcgact ccattctgga gagaaaccat accaatgcaa 12180 qqtqtqccct qccaaqttca cccaqtttqt qcacctqaaa ctgcacaaqc gtctgcacac 12240 ccgggagcgg ccccacaagt gctcccagtg ccacaagaac tacatccatc tctgtagcct 12300 caaggttcac ctgaaaggga actgcgctgc ggccccggcg cctgggctgc ccttggaaga 12360 totgaccoga atcaatgaag aaatcgagaa gtttgacatc agtgacaatg ctgaccggct 12420 cgaggacgtg gaggatgaca tcagtgtgat ctctgtagtg gagaaggaaa ttctggccgt 12480 ggtcagaaaa gagaaagaag aaactggcct gaaagtgtct ttgcaaagaa acatggggaa 12540 tggactcctc tcctcagggt gcagccttta tgagtcatca gatctacccc tcatgaagtt 12600 gcctcccagc aacccactac ctctggtacc tgtaaaggtc aaacaagaaa cagttgaacc 12660 aatqqatcct taaqattttc aqaaaacact tattttgttt cttaagttat gacttggtga 12720 gtcagggtgc ctgtaggaag tggcttgtac ataatcccag ctctgcaaag ctctctcgac 12780 agcaaatggt ttcccctcac ctctggaatt aaagaaggaa ctccaaagtt actgaaatct 12840 cagggcatga acaaggcaaa ggccatatat atatatata atatatctgt atacatatta 12900 tatatactta tttacacctg tgtctatata tttgcccctg tgtattttga atatttgtgt 12960 ggacatgttt gcatagcctt cccattacta agactattac ctagtcataa ttatttttc 13020 aatgataatc cttcataatt tattatacaa tttatcattc agaaagcaat aattaaaaaa 13080 gtttacaatg actggaaaga ttccttgtaa tttgagtata aatgtatttt tgtcttgtgg 13140 ccattetttg tagataattt etgeacatet gtataagtae etaagattta gttaaacaaa 13200 tatatqactt caqtcaacct ctctctctaa taatggtttg aaaatgaggt ttgggtaatt 13260 qccaatgttg gacagttgat gtgttcattc ctgggatcct atcatttgaa cagcattgta 13320 cataacttgg gggtatgtgt gcaggattac ccaagaataa cttaagtaga agaaacaaga 13380 aagggaatct tgtatatttt tgttgatagt tcatgttttt cccccagcca caattttacc 13440 ggaagggtga caggaaggct ttaccaacct gtctctcct ccaaaagagc agaatcctcc 13500 caccgccctg ccctccccac cgagtcctgt ggccattcag agcggccaca tgacttttgc 13560 atccattgta ttatcagaaa atgtgaagaa gaaaaaaatg ccatgtttta aaaccactgc 13620 gaaaatttcc ccaaagcata ggtggctttg tgtgtgtgcg atttgggggc ttgagtctgg 13680 tgcacaaaca tggtgctcta ccaggaagga ttcgaggtag ataggctcag gccacacttt 13800 aaaaacaaac acacaaacaa caaaaaacgg gtattctagt catcttgggg taaaagcggg 13860 taatgaacat tootatoooc aacacatcaa ttgtattttt totgtaaaac toagatttto 13920 ctcagtattt gtgtttttac attttatggt taatttaatg gaagatgaaa gggcattgca 13980 aagttgttca acaacagtta cctcattgag tgtgtccagt agtgcaggaa atgatgtctt 14040 atctaatgat ttgcttctct agaggagaaa ccgagtaaat gtgctccagc aagatagact 14100 ttgtgttatt ctatctttta ttctgctaag cccaaagatt acatgttggt gttcaaagtg 14160 tagcaaaaaa tgatgtatat ttataaatct atttatacca ctatatcata tgtatatata 14220 tttataacca cttaaattqt qaqccaaqcc atqtaaaaqa tctacttttt ctaaqggcaa 14280 aaaaaaaaa aaaaaaaaa gaacactcct ttctgagact ttgcttaata cttggtgacc 14340 tcacaatcac gtcggtatga ttgggcaccc ttgcctactg taagagaccc taaaaccttg 14400 gtgcagtggt ggggaccaca aaacaaccag ggaggaagag atacatcatt ttttagtatt 14460 aaggaccate taagacaget etatttttt tttgccaett tatgattatg tggtcacace 14520 caagtcacag aaataaaaaa ctgactttac cgctgcaatt tttctgtttt cctccttact 14580 aaatactgat acattactcc aatctatttt ataattatat ttgacatttt gttcacatca 14640 actaatgttc acctgtagaa gagaacaaat ttcgaataat ccagggaaac ccaagagcct 14700 tactggtctt ctgtaacttc caagactgac agcittttat gtatcagtgt ttgataaaca 14760 cagtccttaa ctgaaggtaa accaaagcat cacgttgaca ttagaccaaa tacttttgat 14820 teccaactae tegittigtte tittteteet tittgtgetti eccatagiga gaattittat 14880 aaagacttct tgettetete accatecate ettetettt etgeetetta eatgtgaatg 14940 ttgagcccac aatcaacagt ggttttattt tttcctctac tcaaagttaa aactgaccaa 15000

59

```
<210> 66
<211> 46340
<212> ADN
<213> Homo sapiens
```

<400> 66 tattttactt cagtaacaga aaatgaaaga aatgttttaa tgttgctgat tgtattacct 60 tcaggatcaa tagcagaagg acaaacttct ttgaggagat ctcctagtgt gtgcaactgt 120 ccatctqcaq ccacaggacg aaacagcttc tgaatgaaag gtctttcagt cgttgtctat 180 ttgaaaaagg aaaaaatgat tcaagcaatt aagtctttgt tgctgccaat tacaaattta 240 tatatcataa actttatgtt ggcattaggt gccttttgat acggtgttag cataattaca 300 caacatcaca gatgtggtat cactgtgaaa aatgtttaac atgataaatt caggtaaatc 360 taattotgag gaaacagaca aatocaaagt tgggtgggac attotaaaga taattggotg 420 ggaccettea aaaacttaaa gacattaaaa agcaaacaac acaaaaagat atcaacaaaa 480 gcattttttc tcagtatctc ttaaagagac taacaaagca aatacaaaac ataaaccatg 540 gctgaatact aaattgaaga aggacatttt ttagaaatcc aactatgaaa cacagttttg 600 ggataaatgg ggaaatacag aatggacaac tgataatatt attgagttaa tgtcaaattt 660 cttaggtaca ataaggacaa tccttatttt taagaaattc attgttcaag tgtttaggaa 720 agaagtgcca tgatatccaa aacttaatct tetttetett tttttggaga cagagteteg 780 ctctgccacc ccggctggag tgcagtggcg cgatctcagc tcactgcaac ctctactttc 840 caggttcaag tgattctcat ggctcagcct cccaagtagc tgggactaca ggagtgcgcc 900 accatgtcca gctaactttt tgtattttta ctagagatgg ggtttcacca tgttgcccag 960 gctggtctca aactcctgag ctcaggcaat ctgccggctt cggcctccca gagtgttagg 1020 gttacaggcg tgagccaacc gctcctggcc ccaaaactta accatctaat ggttgagaga 1080 gagacagaga gagagagaaa gagagagaca gagaatgtgt gtgtgtgtga agacaaagca 1140 aaaataaaaa aatattaact aatggtgatt ctaggtagag ggtgtatgat tttagtagtt 1200 tcattatttc aacttttcga taggtttcac aatttccaaa acagcagatc cagccatttc 1260 atctgacaaa aactgttagc agcactacat cgtaatttat tgctaataat ctcattgttt 1320 tactcttaaa attgtttcat ttactaaatt tccttagtga tgatggaggc tttatcatga 1380 cagagtacag aggetetgaa atgageeagt gtetatgaag ageaceactg tttgcaagat 1440 ctatgatett gtacceagtt teetttatet gttaatttgg gacatteeat atetettgag 1500 tttgttgtgg aaataaatga gcaactttgc caaccacaga gtaaataaat aaatgttaaa 1560 gagaataaaa gcatttttac ctcctctctc cctcttaacg gttatttcac tttaagatgg 1620 taaattttaa gctttctgag atgaaaaatc attaaaactt aacaagaaca gagaaatgcc 1680 atacatacat atttttgtt tgcttgtttc ctgagacaag gtttcactct gtcacccagg 1740 ttgaattgca gtggtgcaac ccccaagttg caatcctcca cctaagcctc cagagtagct 1800 gggactacag gtgtgagcca ccatgctcag ctaatttttt tacttttttg tagaaggggg 1860 totcactatg ttgcccaggc tgcctcatat tttataagaa tatgacttca aacacttagg 1920 cattagcgac aaggttttgt ttttgtcttt taatgacaga ggtatacctc aacatatttg 1980 acacaactgt tagagatttg gtttaaaaag aaatagacat ggatgaagct ggaaactatc 2040 attotoagoa aactaacaca ggaacagaaa accaaacaco toatgttoto actoacaact 2100 qqqaqctqaa caacqaqaac acatggacac aggcagggga acatcacaca ccaaggcctg 2160 tcggggagta gggggctagg ggagggatag cattaggaga aatacctaac gtagatgagg 2220 ggctgatggg tgcagcaaac caccatggca catgcatatc tatgtaacaa acctgcacat 2280 tctqcacatq tattccaqaa cttaaagtat aatacaaaat gaaaaaataa ataaaaataa 2340 gtagaaaaaa taaacatgta agcatgtgag ctgcctttcc taattctatg tttatgtatt 2400 cactgaatac atagtatttt aaaatagtaa tooaataata tatttgagtg tttgtgacaa 2460 gtatgaaaat tgtaattttt aaaaaatctt gataatatgc attgaatatg atttaattca 2520 cttcactatt tgaactcttt agggattatt tttaaaaaata tgattgatat cctttgatat 2580

gttttggctc tgtgtttcca tccaaatctc atctcaaatt gtaatcccca cccgtctagg 2640 gagggactgt aatccccatg tgtcgaggga gggaggtgat tgggtcatag gggtggtttt 2700 cctcatgttg ttctcgtgat actgagtgaa ttctcatgag atctgatggt tttaaaagtg 2760 gcagtttttc ctgcactctc atctctttt cctgctggct tgtgaaggtg cctgcttccc 2820 tttctqccat qattttaagt ttcctgaggc ccccacaagc catacggaac tgtgagtcaa 2880 ttaaaccttt tgcctttata aattatccag tctcagatat ttctttaaag cagagtgaaa 2940 acagactaat acattettea atttaaaaag ceataettte teatacaagt tgaaaceaag 3000 aacaatatca tgcataatca agtgattaac tgtgtaaaga taataaggtt gaggagttca 3060

gagaagaaaa gaaatgaata gggaactgta gtgataattt aaaatagcca tccctcactc 3120 agggtttttg atcttcaggc catgaagaag cttttaatgc tttttagcaa aggaagtaat 3180 gttggtgaaa ggctttttct gacgactaat ggaaagcagt gctatgtatg gtgacttggt 3240 tatgaaccaa aaccagaatg actggtgaga ggctgactga atacagcaag cttatgtgaa 3300 gacaactgga gctggtgcag tggaaaagga agacagcagg actgtaccca caactcaaag 3360 aaaaaaqtca qaaqqtacct cccqcaqtcc aacctgaaaa caacaaaqtc aaaqqaatct 3420 tttcaagaat ttggagctct cattcatatc ctaattagtg tatgaaatgt gaggtggctt 3480 tigctataatg aaattacctg gaatatttct aacacaaaga aataataaat gcttgaggtg 3540 gtgaatatcc tcatttgatc attacacatt gcatgcttat agcaaaagat tacatgtacc 3600 ccataaataa ttgcaactat tatgtatcca taataattaa aactaaaaga ttaaaaatta 3660 cctgaaaaaa aatgctaaac aggaaaggcc aactagtctt ggttacatat taaaaaacag 3720 aaattettet etaaceteae tättggagaa atateetgtt atttttatat atetttttt 3780 tcaccettte ccaaatetga gcaagtatta taaaggtata acetteaaca atettttatg 3840 atgaggtatt tgcttactgg ggacaaagcc ccagtgctat tacatagtgt agctaaacgc 3900 tgtagaatgg taaaaacaag aaaatgctca gcaaagtgtt gtttctcatt taatgaaaat 3960 tttaatattt attatacagt acctttaaaa acgtaatatt cttattctta aaaatttagt 4080 gtgctagcaa atagcaatta agtacctaag tcaatcagga cgacaaaaaa atactcaatt 4140 tggggagtta gttacttcta tcatctgaat gcgtccctcc aaaattcatg ctgaaaccta 4200 ttcctcatca tggcagtatt aagaggtgaa gcctttgaga ggtaattagg tcatgagggc 4260 agagteetea agaatgggat caatgetett ataaaagagg eeceagggag ettgtaagge 4320 ttttgcccct tctgccatgt tggggggtg ggggtggggg cgcagcaacc agtgctaact 4380 ctgaagcaga gagcagccct caccagaaac cgaatctgtt gaagccttga tctctgactt 4440 cccagcctcc agaactgtga gaaataattt tetgttgttt ataaattacc cagtetagge 4500 tgggcgtggt ggatcacctg aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa tatggtgaaa 4560 ccccatctct actaaaaata cagaaaatta gctgggcata gttgtgggcg cctgtaatcc 4620 cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cacttgaacc cagaaggcag aggttgcagt 4680 gaatcaagat catgccattg aactccagcc tgggcaacaa gagggaaact gtctcaaaaa 4740 aaaaaaaaa aagtacacac tctaacatat tttggtatag cagcccaaat ggaatggact 4800 aagacaatta cccttaaaat aaaagctccc atagagagat catgcattca agtacagagg 4860 ttcttaaggg caatgggaat ggaggacata ttcctgcaaa cttttcaaca gctctcatta 4920 qcccqatqtt agagctctqc aaaqaaqact aaattatact gagaaatatt tttaaatctc 4980 cacaaatagg aatgctgtaa acgttgattt agtatatata aaattagaca agactaacaa 5040 tatccaatgc aatctaaatc ttaggttgac agacaagaaa gccactgcaa acaggaatat 5100 accacaatac ctgatcttgc cacatatttg taaatatgca aagtatttca ataacttcca 5160 agaaacagta ttactctcat gagaaataac atgatgtaag tcacctttga aactgtcctt 5220 tggtaatggc tggctgctcc catctctcct ctactcatgt gccttcacca atacagcaat 5340 catttttttt tatatgggaa atttacagtg ttgatatagc tcagagatat attgaagaaa 5400 agcagaaaaa cgaaacttat aaacatttta ggaaacctta tgtattttct taaatagttc 5460 aagtqtaaaa cttaqaattc ttataaataa tqtqtqttac agctatattg taaatggtgg 5520 ctcatgcctg taatcccagc acttcaggag accgaggtgg gaggagagct tgagcccatg 5580 agtttgagac tcacccgggc aacacagaga gacctcatct cttaaaaaaa aaagaaagaa 5640 agaaagaaat gaaatgcaaa gaaaaagtct ctatttcaaa tgtagccagt agagccaata 5700 ggttaaccaa tattaacatt aacgttgata aaacaagaaa tgatgattta ctataagctg 5760 aaaatcagac aatgtatgga ctttaagagt aacaggcacg atcatcacaa acttaaatca 5820 ggtttgagtc ctatgagtta tatacagtta catgatgcaa caaaagatgc cagccagttg 5880 ttaaagagta ttagattcgg ctgggggtgg tggctcatgc ctgtaattcc agcactttgg 5940 gaggccgagg agggaggatc acgaggtcgg gagtccgaga ccagcctggc caatatagtg 6000 aaacctgatc tctactaaaa atacaaaaac tagtcaggca tggtggcacg tgcctgtaat 6060 cccagctact cgggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccagggggc ggaggttgca 6120 gtgagccgaa atcgcgccac tgcactctag cctgggcaac agagcaagac tctgtctcaa 6180 aaaagagtat tagattcaag tcctgtttct gtcatttatt atggaaccat ggacacaact 6240 acctatcttt cctgaacctc agttttttca actgcaaaac aggaatatat acatatgtgt 6300 atatatacat ctgtgtaaac acatatgtgt atatatacat ctgtgtaaac acatatgtat 6360 atgtataaat ggagataata cctacattat agtttctgag ataataaaat gcacaacaca 6420 attctgacac ataacaattt gtaacttaaa acataccatc accagggcca ctagttttag 6480 aacactgtaa tgcatagtct aatttaatac tatgcaaact gtgttcactc aaggttttat 6540

61

ttoottttaa tttoattoat ttaotottoa gttgtttgta agotaaaaag tooagaatoa 6600 tgaaattcag aagtttacgt tttaatgttt ttctatatgg caaggaaaaa aaaaagggca 6660 aagtcatttt aacactactt tcaaaatcag cctagaactt aacactaaag gcatgaccsa 6-20 taaaagggaa tactaataaa tagacttaat taaaattaaa caacaacaac aacagctaag 6730 cttttgttct gcaaaagatc ctgtgaagag aatgaaaaca taagccgcag gctgggagaa 6840 aatatttgca aaccatattt ccgagaaagg tcttgtgtct ataatatata agaactccca 6900 aaattcaaca qtttttaaaa aaaqcaaata atccaattaq aaaatqqqca aaaqacatqa 6960 acagacattt taccaaagag aatatatagg tggcaaataa gcatatgaaa acatatctca 7020 cacatcatta gccattaaag aaatgcaaat taaaaccaca atgtgatatc attacacacc 7080 taccaaaata tccaaaataa aaattagtgg taacaccaaa tgctggtgcg catgtggaaa 7140 aatagteett cacacactga tggtacaaat gcaaaacagt acagteeete aggaaaggag 7200 tatggcagtt tottacaaaa ctaaacatgc acttaccata tgaccaagta attatactct 7260 tgaatattcc cagaagtaaa aatgtcttct ccaaaaaaact tatacatgaa cgttcatagc 7320 tgttttattc gtgagagtca aaaacagaaa gcaatcccag ggctacccat taaaacaggt 7380 gaatgcttat aaactgactg taataggtct gtcccacgga atactactca gcaataaaaa 7440 ggaacaaact actggtatat gcaacaactt ggatagatct caagggagtt atgttatgtg 7500 aaaaaagtca atctcaaaag gttacacact gcatgactcc actgatataa cattagtqaa 7560 atgacaaaaa ttttagaaat ggaaaacaaa ttagtagttg tcagaggtta gggaagaaat 7620 gcagtaaggt aggtggctgt ggctataaaa gggtagccta agagatcctt ctgttgaaac 7680 gggtatattt tgaatatagg gtgaatttac atatgtgata aagattgcat agaactaaat 7740 acacacaca agtatatgta aaactaagga aatctgagta aggtttgtgg attatattaa 7800 tacaatttcc tqqttqtqat actqtactqt aattatgcaa gatqttaqaa ttqqqqqaaa 7860 ctagatgaag ggtatgtaga tetttetgta ttatttetta caattgeatg tgaatetgta 7920 attatctcaa aataaaaatt tttttcaaaa tttcaaaaca actagtctag agctttgtta 7980 atcaaagttt tototgagga cotgtagoat tttggttato acctggatot tattaaaatg 8040 tagattetea ggetgeatat tggaatteet gaattggaat cegeatttta acaagattte 8100 caaqtgattc atqtttaaag tttgagaagc actagtctac aacaatgact tttaaccttt 8160 caacctactc taacacatt gaaggccata acaaaattca catcaataac agttgctcgg 8220 ttggacagtg actctcaaca caaatgagtg aggaaaggtg gggactcaag actcaggtag 8280 caggaaaagc cccttaggtg atcctgatga aatgttttct ccatcctggc tgaaaaaccc 8340 agaacagtca attaaggctc aaaacaaaag taatgtttat aatactggag atctttaaaa 8400 ggcagataat atatactata acagagcaaa ggtaattatt acaatgtata aatcttataa 8460 qaaccaaaat cagaattaaa atcactaagc acataatgaa aatcctttaa aaagtataaa 8520 aatgaatgta gtctaagtaa atactaataa tggcagttat agtgagaaaa gctctagagt 8580 cttttactct tcatacttcc tagtcacaaa catctatttc caaaactgac ccttcgtatt 8640 tcaaataatt tatggcctgg tacagtaata agagcatgat atttaaagcc agtcagaaga 8700 cacatattct agctctggat ggcacttgat gacgatggat tcagcttatg gttccaatcc 8760 cagetetgte aattagtace tatatgacee tagteaaata ettaaaeett ettgtgttac 8820 ttgtgtgtca attgtatcat ctataaaatg aggatattaa cagtatatac ctcatagatt 8880 tttttgtgaa ggttatacaa ttaattcata taaagtattt agaacaatgt ctagcacagt 8940 gaatteteaa tgagtgttat aattgttett titaaatgtg aettgaetet caacagaaet 9000 ctactgaatt ctaatatgta ttctgtattg agctgtcaaa aaaaataagg attataataa 9060 catatactat tettqtaqte aaccetqtta ctatqttatt actaqtqtca qttttqttqt 9120 tttggtcata catattgttt tacatacatt aagaattatt agaaatgttg gtttattaaa 9180 aatgaccatt tatggctaga agggtatata tctggctcac tgactgtgga gtcaatgtcc 9240 ataaagagga ggaagaatgc catcagagta aaaggagatt ctattcactg aaacaaagtg 9300 ataaaaagct atgaaagaga aaaacataaa ataaccaaag gggtgaaact taacagatgc 9360 ccagtagatg cacaatgcac tgggttgtaa aacttaaaat ggccttaatt aaaagccaag 9420 cacggatgga ggtgctgggg gagtctccta cggacacagc aggcagaatg taacaatgac 9480 aaggggctca agtttattta aaaagagatt ggacaggccg ggcgtggtgg ctcacgcctg 9540 taatcccagc actttgggag gctgaggcgg gtggatcatg aggtcgggag ttcgaggcca 9600 gcctggccaa catggcgaaa cctcatctct actaaaaata aaaaaaatta gccgggagtg 9660 gtggcgtgca tctgtagtcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cacttgaacc 9720 tgggaggcaa aggttgcagt gagctgagat catgtcactg cactccagcc tgggcaacag 9780 agtgagactg ctcaggatct cccaaagacc caaatccctg taaactgaat gcataatatc 9840 attigeteca gtgaggetta gatggacatt ctagtettet tggttgaget gaagaaacaa 9900 atattatatt gataatttat gtatgttgta tttttcaagg tatagcaaca agtttttatt 9960 catcaqctac tttqtqtqtq tqctttqttt ttaaqtcttt tqaaacagga tqqttqattta 10020

62

ctacatttat aagtaaaatt tatttgattt acaagggttg cttaagtgta tcacaggatt 10080 tcacttgtta tatttgcagg tgcttaaaaa atcagctata ctaaactata actggaatta 10140 gcaaagttca tttattgatt aatcaagaat ataattagat ttgcctaact atataagtag 10200 tactatgtgt tatttaagaa ttaaatctag aaaagggatg gactctggaa atatcaagaa 10260 gtgaaaaaga ctgctctcat ttttgtacaa caattactaa atttctaagt agcattaatt 10320 gaactgaaaa ggcattttag aaaaactaga ttttacaatt tataactcta ataaaacaca 10380 actaactatg agtgtgcttg ttcatgccca aaagctacct tccaaaaatta aaaaccctat 10440 tggatggctg ggtgcagagg ctcatgcctg taattccagc actttgggag gccaaggcgg 10500 gcggatcacc tgaggtcagg agttcgagat cagcctggcc aatatggtga acccgtctct 10560 aacaaaaata caaaaattag coggoogtg tggcgggtgc ttgtaatccc agctactcgg 10620 qaqqctqaqq caqqaqaatc acttqatcct qtqaqqcqqa ggttqcaqtq agctqacacc 10680 gtcccactgc actccagcct gggcgagagc ccagagcgag actccgtata ttaaacaaaa 10740 caaaacaaaa ctcaaaaaac cctattggca attactaggg ccatcaaatc agtatatttt 10800 cacttgacac acaattttga gataatgaac cgaacttact atttttgaaa atattacata 10860 ataaatatta gtgaagcttc attgctgaaa tggtgacaaa gatgaatagc aataaaactt 10920 ttcttataga tctttagcaa aaacaaaaa accccaagca tactatggta cattacttta 10980 gagaatcaag tagctgctag ttgagtaata gtggtaatag gcactacaat gatataaaca 11040 aattacaaca aagaatattg ttttatttc ctgtccatgt tttaaaaaaag ctttggtttt 11100 acctatgttt aacaaaagca taggtacaac aacgactact actactaaca tataagtagc 11160 ctggatagaa ttatcttaat agtagtaccc aagtgcagga tctctaagta atgatcagaa 11220 ggcaggaata aattttatca gaaatcttca ttcattacat atttactatg catttaccag 11280 ggtatcacta tgctaatgga tacaaagata aataacatgc aaacaactgt aatacagtgt 11340 tatgtgataa cagaaatatg tacaaagcac tatgaaaaaa attacaaagc ttgagcacaa 11400 attttaactc tggacttact ggcatttaga gcaaaaccaa aacaatccta actggttaat 11460 ttcattttct aagagttgga agctatatca gtaggtacaa agtaaaatat gctaattgtg 11520 gtagaaagta aaatattaca acagtagaga atttcaaaag aagataaaaa taatggaggg 11580 aatatagaag gtcttcaagc ttccagcttg aaatacatat tttttttaa atagagaaag 11640 agataaagtc atttgagtat tcagagggca gactgaatat aatggtactt ctgagaaatc 11700 agtggataag gagagaaaag tggactaaag gccatagcat atagagcttg gaatgtcaaa 11760 tgtagtggaa ataacaaagg tttggttgga atcccaactc ccaacaacgt actgtgtatc 11820 tagagcaaat tacatcaacc tttgggagta ctgtttctga atctgaaaaa tgaggaaaac 11880 ttatctttga acaattgatg tgataattaa atgagatata tgaaatatct aatgtaacaa 11940 gtgcttaaca atgactagtt cttttcattc ctctcttgaa ccattgtgaa acgtagaacc 12000 aagaaaggta acagtattta gttgttacag aacccattaa gagagaataa aaaataactg 12060 gtattetaac tteagtttee ittgaagtet tgttaatgag aataaatatt atgtggcaca 12120 aagaaaaaga aaacaggggt ttacacagga tatgctgcca gactttacca acaatgacac 12180 atgatatctg cttcaactgt cccatgcata tttggcttaa gatatattca tgcatatcaa 12240 attttacatc acatggtttt caaaagaaga ttcattaaaa ttagcttaag aatgtacaca 12300 atatacaata cotcattaaa taaaaagaac agaccattto caaatgaatg ottttagago 12360 tttacagtaa acagtctttt ggtggtagaa agagggggaa cagagagggg agtgggtggg 12420 agtctgtagc acttatcaga ctacttttat cctttatgta gagaaatagg agagttgaaa 12480 ataagcactt tctgtactta tgttgagagt ctgaagccca cttttaatag tcttgacaac 12540 actaaaaaat aataattaac atttgaaaag ctgtcattat tatagtcagg gacacttaat 12600 ctccaaagga gaagtttctt aattgatact atgattaaat aaaagcatcc atcagaatta 12660 tatccacaat ctggtttgga gtttatgttt tgtcttattt aaattgttat acttattata 12720 attotgtota gacagtgcca aatgtacttt gtoatacaaa caottgaggo aaattttott 12780 caaataagcg caacactttg tttcctcttc gtatcctttg actgaataac gtgtggtaca 12840 gagaagtaat acttcccttt cttgggatcg agatcaattt gatgcttgtt ataagcccat 12900 ttacagaaca aatggtattg cttttaaatt tttatatgaa cttatcagta gactagccaa 12960 aaaagaagct tcatataaaa gtgctaggat tgatattctt agtaataatt aggtaaattc 13020 totaaaattt totoocaaaa gatotgaaaa atoataccaa gggaagtata gtttaaattt 13080 cattatatat aatagcttta aaatatcttt gctaattcta cccaaagcca cactaaaaag 13140 actaatacaa aaagaatgta attaataaac tattttcctc tgaagaatca aagggcactt 13200 ctgcatatga acatgtttta tccttttggt gtacttacat aaaataatta agaaacactt 13260 ttaattagta taaacaaaga aatcaaaata gcaagaagaa atgtctgagt aaaagcagct 13320 gtgctgacct caaaagtgaa attctgttct cttgatgccc agttaagtgt ctaacccagg 13380 gaaaagtgat totaaacotg ggotaggago tagtggagot ottoaaacag totoacotac 13440 cctcacccct caaggaatgg tctatgggtt ctgtggtgaa cgctaaagtt tataacatgg 13500

63

qaatatttat tattttgttt ctaacacaaa taatttttaa aaatttatto tactaaagta 13560 acatcaaagg qaaatttcat aaaaattctt ttqaaatttt tagaagtagc aaataaaggc 13620 aagtgataaa tattttacag atttcaccac ttacgtaatc tgatcaacaa attttaaaaa 13680 catagcactt gaatactatt aaaaatatat taaaaaggta acatagtaaa actataaaat 13740 totttaaaaa aaatataaga ggaaacotto gtgacottgg attaggaaat ggtttottas 13800 atacggcaac ctaaaaatac aagcaaccaa agaaaaaaac agacaaactg gacttcatca 13860 aagttaaaaa cttttgttct tcaaatgaca tcatcaagaa aataaatccc acagaatggg 13920 acaaaatatt tgcaaaccat atctgataag agaccactat tcagaatatg taaagaatti 13980 gtaaaactta taaataaaaa gttaaagaag tcaattttaa aatgagcaaa ggatctgaag 14040 acaattotoo taagaaatao gaatggotag ttaaatgoat gaaaagatgt ttagcatcas 14100 tggtcattag gaaagagcaa aaaccaaaat gatatactcc ttcataccca ctaagactgc 14160 tgtaattaaa actatagaaa ataagcgttg gcaaggatgt ggacaaattg gaaccctcct 14220 catacactga tggtagaaat gtaaaatggt gcagatgctt tggaaaacag tctgacaata 14280 ccccaaaggt ttaaacgtgg aattaccatg caacccagca attctactcc taagtatcta 14340 cccaagagaa atgaaaatat atgttcacca aaacatttgt acataaatat taactgcags 14400 ttttattcat aatagccaaa aagtggagac aatccacatg tctatcaatt ggtgaattga 14460 taaacaaaat gtggtatctt catacaacta ttactgggcc ataaaaagaa tgatgtattg 14520 atacatgcta caaaatgaat gaaccttaaa aacaatatgc aagcaaaaga aaccagacac 14580 aaaaggccat atattacatg atgctaatta cataaaatgt ccagaaggga gaaataaatt 14640 aqtaqttqcc aaqqqctqqa qgqaqqqqqa atqatataaq tqactqccaa tqqqcatqqq 14700 gtttcttttt agggtgatga aaatgttctg aaattttatc acgggaatgg ttgcacaact 14760 ctgtgtaact tagaattcag tgactcctaa aaccaatgaa tagcatgctt taaaaggtga 14820 cctttgctga gcatagtggc tatagtccta gctacttggg aagctgaggc aagaggatca 14880 cttgagccag gagttccagg ctgtactgca ctatgatcat acctgtaaat agccaccata 14940 cacaccagcc tgggcaacac agaccatgtc tctaaataaa taaacaaata aataaataaa 15000 agggtgacct ctgtagtatt gagattatac ttcaagtaag ctgttattaa aaaaaaaaa 15060 gttatcatat gggtggcagg ggaaatcatt ctgggatgat ggctaacttc atcagtattt 15120 gatttatacc tatgcatcat accttatgtt tgttttatgc attttgtggg ttttttaaaa 15180 aaattatatt toataaaaac aaattttaaa aaaattaaag toaagaacco caaaacaaca 15240 aagatcagag atacatttct accttatcaa ttcagaaaaa ttacaagttt ttttcttaaa 15300 aattgtatag catcatggtg attttaagtt acctgtagga atttaaataa ctttgtctta 15360 actgttcacc aaaactcatt taatattcat gttctgatac tgaaaatgaa gctgaaaagt 15420 tttgaaatta caatatgcta gtttaaaaag gtttactaaa atacataatt tcattataag 15480 gagtaatatg aaataaaagt atcaaatatg ggaccattaa aaatgtcctt actaacaaat 15540 tgctacccae attgtggact cactgcgtcc actgtttgcg agettttcca gaacgctcgc 15600 caccagttag ggtagccaag aactcctcat cttcactttc ttcctcacta gcttggaacc 15660 totggattoc caccacact gotgtgacot gaatggggaa gagaaacgcc atagtaaggg 15720 aactetteet tttatagatt tetgaattag aatetggeat tacaaaagaa caatgttata 15780 aatccaggtc agagtttata gttctatttc actattactt atatggcttg tcctaggaac 15840 ttaactatta tttacaatgt aagtacctat ttccacaaaa aaattcaaaa ttttggaata 15900 caatatctga agagagaatg gtctattgaa tccaaagtag gctgatacat cccaacagta 15960 tttcagattg agataataat aataccacca attcatcaag tcaaattata tgcttatttt 16020 ccacaatgga agttttaaaa tagtataaac attttaatat atagcaggct taacttatga 16080 ttattaaaca gggttctaag aaaatagtat acatcaaata ttaatgtgct tcttgtataa 16140 tttaggtgac aatttatcca tctgagaaat gcaaaagaga ctttggtaag gggttgagta 16200 aggagcattc tgtgtcaaag aattcactag caaaagaggg tatactgtag ttacaagcta 16260 taatcactgt acttatttta aatccctctt cagaaccagg tettaaaaga tgataaacat 16320 ggcctcatga ataactatca accaaactat agaaaagagt gcaagagtgt ggtgttctaa 16380 cttaaaatat ggtgttttat tcaaataatt ttatttaagg ctccaaaagc agcagcctca 16440 ttccccagaa atcatagtta aatgaaatct tccttactaa aggaaaaatg aatcacaata 16500 tttaacgtga acattttaaa aacactctaa agcaacaaaa ctattcaatt gtatgtgata 16560 tggcttagaa aggcatgtag gtaaaaagga ctaaaaactc taataatggt tgggccaaaa 16620 gtaaatttgt tagttctact ccattaagca ttcctcaagc agtgtaaaaa tcagagttca 16680 agttacactt tgatgtgtag atcctttgaa agccactcta ccctgtttta tatgaagcat 16740 ccgcagctaa aatgaacacc tagtgaagag tatgaatgct gcaatacata agcagacgtc 16800 agaattqtcc caaqctqatt ctaaqttact ttaaacatqt atqcaqaqtc agaatatqac 16860 ttacttctta gaagtaacag ataattacct ttggcataat gaaaaaaact ttaaatgtaa 16920 gttaatacag gtattttccc tttagcaaag ctttgctttt aaaagaaaac ttcaaaactt 16980

aaattaaaat aggaaatgot otaotatgta gtaaaaatao tttttagatt actgaagcaa 17040 agaaaaggaa ggattctatg agggaggaaa agtgggagaa aaatgtaaag aaaaaaagga 17100 agaaggaaag aaaagagaaa aggaggaaag aacacaagga cagaaaggcc tattgaaata 17160 tattatttct ttcaaatttt aaacgagcag aataaattct tttgttttat aactatgaaa 17220 taatctatgt teetettate tatgettgga aaatttagae aaaatgttaa gagtaagtae 17280 tacattggat ttccgggtct tcagctctga aaacaagctg tttcttaaca tacgtcaatt 17340 ttctatattt catgtcattt ctatttgcaa atgttataaa gttcaatatg atgtaaaaca 17400 tggttaaatg aagttcaaaa ataagtataa catacattag tttggctatt ccaaatttca 17460 tgcacattaa ctcagccaca catctaacac agtcagccct ccctatccag gggttctgca 17520 totgoagatt caactaacca tgggtogaaa atgtttttgt accaaacatg tacaggcttt 17580 ttttcttgtt atcattccct aactacagta taacaactat tttcacagtg tgtacatgtg 17640 tatgaaatat tataagtaat ctacagataa tttaaagtat acaagagggt atgcataggt 17700 tatatgcaaa tactacacca ttttatatca gacteteaaa cateagtaga atttggtaac 17760 ccagggaggt cctggaacta atcacccaga ggtatcgaca gatggctata tataaatcac 17820 tcagtgaatt caggattcac attatttcac aactagtata attttatgtt gttcacataa 17880 ttgtgtcaca acatatacat gcagacaggt gactttcatg aaaagattac acccaagata 17940 gacatatggt ctactcaaat acggtttcca aatgtgtatc caatcttgtt taattataat 18000 caaactcacc attccattga taagcgacct ctaccaacct gcttatcccc tccaagcaat 18060 ataacagtgg ttototgaac caatattgac cotootttaa attgatagcc tttttttaaa 18120 aagctaacca ttgagaagta catactgttg aagacagaac atattctgta aaatgctccc 18180 aagatatcaa agtcagatga tacaactgaa tgtttatgct agattatatt tctaagctga 18240 quattacatt ttaatatacc ataagcaatc tgcaaaagaa gcaacttgcc taaagatttc 18300 aggagtttca agtatgcata tgtcaatatc tgtatcaata tgtaatatca atataatcaa 18360 tgcacacaac aatacgtaac tgtacttata tcatctcctt agcactaatt attacaaaca 18420 atotgoatgo actgoaaago aaaagtataa tataaaatoo caaaaaacot tgaaaattta 18480 ataaaaccaa aaaacaggca tcacacacaa gaactgaggc gtatacttca ttaatgagta 18540 tgatatcctg atatgaaatg tcaaacaaaa ttacccaggc tcaggttaga aataaagata 18600 ggacattagt ctttgtattt ttaaattgat tttttcttct aatattcctt aatgataacc 18660 ctatatatta cctacttaaa attattagca aatagttatt ttaaaagtat gagtaattag 18720 accaaaagca actotoatat ttacccaaaa gaaggaacca ctaccaagaa tcaaaqccta 18780 gtaattctgt tcttaacaga caggtgttgt gtattctggc atgttacatg aaaatcactt 18840 atgagaagaa cagaaaaaaa aattagaagg tagttttcac tatggaaata ggtaagtgat 18900 taagcagatt ttcttacacc atgaaattgt cagcagactc aataatcacc ctaaggggca 18960 tcattctgga tgccgacatt ctctatgatg gaaagggact gaaagtaaaa tgcactaatg 19020 acataaagaa accaatatcc aatagtaaag ttgaagaaat aaacattctt tggacaggaa 19080 ctaagctgaa gtttgcaact accaagaatg tattatgcca gcagtaaatt aggaaactaa 19140 agcccatgtc aaccaatgaa aaatgggagg actgaaatca atcattaaag cagcagcaag 19200 gttctaacta ttctaaggta taggctacct ctggcgtata ttatcagagt tgacaattct 19260 tocaagaaat totaacatoa actigtaatot gaggtoottt aaaaaataat ataaaccagg 19320 cagtagactt acattttgta atattttctt ctaagagctg tacattaaga ttttatttgt 19380 gatataaata ctatcaaata attagctata gaacagctct attttcaaca gttataacat 19440 tttaagccat ctcacattta acctaaactt ttatcaaatg tcaaaactga ggccgggtac 19500 ggtggctaac acctgtagtc ccagcacttt gggaggccaa gatgggcgga tcacttgagc 19560 ccaggaattc gagaccaacc tgggcaacat ggtgaaaccc catctctata aaaaatacaa 19620 aaattagctg cgcctggtgg tgtgcgcctg tagtcccagc tactagagag gctgagggag 19680 gagaatcacc agggcctggg agatcaaagc tgcagtgagc tgagatcgtg ccactgcact 19740 ccaccctggg tgacagagtg agaccctgtc tcaaaaaaaa aaaaaaaag aaagaaagaa 19800 aaaaaaatca aaactgatca cttgaggtcc aacttatgtt tactatatct acttatattc 19860 ccaaagacat cttaaggaga gatgaaatca taaaaaggtg aggatgagaa agaaaatagt 19920 aagtcagtaa ggtcaatttt tacatatatt aggctagcat aataaaaaata tgagtgtctt 19980 attattattt ttttttgaga cagagtettg etetgttgee caggetggag tgeagtggtg 20040 caatcatggc ttactgcaat gtctgccttc caggttcaag caatccttgt gcctcagcct 20100 cctgagtagc tgggattaca ggtgtgcgtc accctgccca gctaattttt gtattttcag 20160 tagagacagg gtttcaccac gttaaaccat gagtttggcc aggatggtct caaactccca 20220 aagtgctagg attacatgcg tgagccactg cgtctggcct aaagtgtctt attataacca 20280 agaatttatt tgtggagaga ggtaaagaaa actcattttt agtgaaataa ttaaaactgc 20340 atcattcaca atctatcttt caaaatgagg tattaactat tttggcttct aaaattaccc 20400 catatactac atgcatgagc atgggaattg aagttatttt attcctaagt ttgagacttc 20460

atgttttaat gtgatcacta aaaatttcct aattgatgat taggaaaata actttctgta 20520 aaattccaga attttagctg tttcaatctc ttcatattaa ggggagaaca ttatgttttt 20580 actttctgtg catgcacttt ctttattaga agaaaatgga ctgagggcag taagcaaccg 20640 aaaaggaaga gtaataagaa gcctgatgtg tgtgaaaact ggagaacagt ctcaaatcat 20700 aaaaagttat gacagaagag gcataaaaaa taaaagtaat gaacttaata tatgaaaggt 20760 aataatgatt aagagcatag gctataaagc cagactggac tccctggatt caaatcctgg 20820 ctcttctaat tactaggtag gtaaccctga gcaagtttca atgaccaatc tttttctcaa 20880 ttacctcagg tatataaagg ggacagtaac agcatttaac ccagaggaca ataaggatta 20940 aataaataca tgtaaaataa tttaaaaacag tacctggtat tcaataaagc gcaataaatg 21000 ttagctgcta ttattattca tctaaacttt actttcatta ccagcaatat tttttaatct 21060 taaaaatatt gaataaaaca atgacctagc ttagtaaata aattcataat gagaaaatgt 21120 tgatttcatt taataataac tttagtagtt tgggataaca ctttgcatat tttaatttcc 21180 ccagctataa ataactcaaa taatttgcca tcagatgatc tgttattttg aagttaacaa 21240 ataaagcatt tootaaaaaa gttotaatac ataacttttg ototoatott atgttttaaa 21300 aacaaaatgg caaatcatct gcatcaaata gttcctactc ttataacatg acaattgttt 21360 taaaatatat ctgctggaaa aagcaactga agtcctagaa aatagaaatg taattttaaa 21420 ctattccaat aaagctggag gaggaagggg aaaaacatat ctgccaaata agcttataat 21480 taatagttgt tttcagtttt caaaaatcca cataggaagc aatttaagcc taaattgcct 21540 aagtctcaat ctcagcgtag tagatagctt agggcaatca aaacttgctg tgttgggctg 21600 cccctacag gactcaattt acctatttct tttaaaaggt gtgtaagtag gaaatatgat 21660 tcaagtttta cattaacaat attaatgcta aagcagatga ttatcattca cgcattcact 21720 ataggaggaa acagtctctg agaaccatct atagagatac agagagaaat gaaacaatcc 21780 ttqtccttga ggaattaata gtttactgct tacagagaaa ctacatacat ggtgaaatat 21840 ttaaaaatag ctcatgatat cctctatgat attatgtttg ctatagaaaa agaacaaggc 21900 tgaagatcta agatccaagt tctactgttg gctctgccat caaacaataa gctaaacaat 21960 gtacaagtca gttttgggga agctgtctta ttcccaaaat gaggaggtta aattagttaa 22020 ttcttccagc ctctatggct ctaatattcc acagttacat ttgtcaaaac aaaaggtaga 22080 gcatatgtga agaaatcaag gaagacttct tgaggaaggt gacatctgaa gtaactttag 22200 aagcactetg ggagccaagg etatteecag gagttaaeag agteagataa taaaagatea 22260 aagatgttta ggggaatage atgeagtgtt atttggttge agtetageta tattttagga 22320 aacatcaaat taatatcagt ataaaactca acagaatgga gggagaaaaa gcaggtagaa 22380 aaatctaaga accactaaaa tagttcatct agaagataaa ggacccatga gctaaatcag 22440 tgcaaatggc aagaagggaa taaatgaaga cagttctggt ccattagaac tgcaactcaa 22500 caaaagtgat caaaagagtt attccaaagt attgacctgg taacttgaag aaaagtaaag 22560 aaagaggaaa ctggacactg aaacagaaga agtagattat gtatttggta gtgaatggaa 22620 gtagattggt gggaccagtt agaacctcac agagaagaac tatgttaaga ccagaaatac 22680 ggccaggtgc ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggcctg ggtgggcgga 22740 tcacctgagg tcaggagttc aagaccagcc tgacaaagat ggagaaaccc tgtctcccct 22800 gtctgtacta atacaaaatt agccaggtgt ggtggtgcat gcctgtaatc ccagctactc 22860 aggaggetga ggtaggagaa tegettgaac eegggaggeg gaggttgeag tgagetgaga 22920 tcgcaccatt gcactccagg ctgggcaaaa agagcgaaac tcttgtctca aaaaacaaac 22980 aaacaaaaca aaacaaaaca cagaaataca tcaattaaaa aagtgagcta ttcaccagat 23040 atgttccact ggtcataaaa caaaagaata caggaggcat gacaagccat catcattgct 23100 gttaaaataa ctcacagcaa aattataatg atttaagtca ataacatcta ataattccag 23160 ctatagtgtg caatttaatt tattatgtgc caggcacaat agtttattaa aggtattacc 23220 tctaattttc acaataaccc tattttacag attataaaat ggaggcccag agatgtaagg 23280 tgaacgagcc aaatcaccta gttacctgga atataaactc agaactgcct aaatcaaaag 23340 ctctcaatct taaccacatg ctatactgat gcatgtcaaa gattcaattc attcagattt 23400 ttcaaggtta tcggaaaacc tatgtagata aaaatttcca aaataatcaa ggatatgtaa 23460 cttttacaga aagcaatcac tgatcatcta ttgcaatact catgttctta agcaatatac 23520 aaaacacctc agtttttatt ctcttcccca aatttcaaca aaatccattt atccaaactt 23640 gaggttgaat cattaaagtg gtgatatcat cagtaatagc agagtgagga ccctgaatat 23700 actotoctoc ataaaagcaa caagaacaca aaaattotoa aaatgaactt tttotgaaat 23760 ctttcaaaag ccccactctc agaaaactgt cattatttga tctgccagtt ccctagaaaa 23820 acctccctca taggacatta tttgacttga ctcagagctc actcagtgca aacaatttta 23880 

66

tagcaataac agatgggaca aacaagctaa ccaaaaaatt aaaagaaaaa cctgggaaat 24000 aagaaatcca aagggggtct gaaaagttct aacatatttc tgataatcca gaaagccata 24060 cacatgtata gagetgtgta caegeteaaa aaacatetae gaaggeeeta aaeteteaee 24120 tatgggaaac cctgaggctc tgtacaagaa gaaagtaaaa tccagttata aattgcttgs 24180 cgtatcattg aaggcaatgc cccaacattc acacataggc ccctggcaaa gattggaaga 24240 tactctagtt ctaggcattc aagaaaatct cttctaatca tcagatgatc actaaactca 24300 ccaagcagta actttagggg cctgtgtgat aaaaaataaa aacctgaaag aattagttca 24360 qqaaaqaaac taaacaaqca acaqcaacaa caaaaacaqa cettgggaaa gqqqqqaaqc 24420 atotggtttc cagagttatt ctgttatact atataaaata ttcaggtctc aacaacaaca 24480 aaattacaaa gacatgcaaa gaaacaagta taagccacaa actgggggga aaaagcagca 24540 qaaactggcc ctgaaaaaga ccagatgctg gacttactgg acaaagactt taagagagtt 24600 attttaaata tgcgcaaaga actaaaaaaa agtttatcta aagaactaca ggaaagtatc 24660 agaacaatat ttctgatcct tcagaagaac cactttttgt cactacagat tagttctgtc 24720 tggtctagaa cttcttaaaa acagaatcat agagtatatt ctctttatat cagctctttt 24780 tactcaacac aatgttgtgt gagatttatc catgttgttg catgtatcat tcccaaacag 24840 aaatagaaat tatagagata aataggagtt acaaaaaagt accaaacaaa aattctggag 24900 ttgaaaagca caaaaactga attaacttga ggggctcaac agctgatttg ggcagccaga 24960 agaatgaatc agcaaatcta aagataggtc aattgcgaga aagagaggga agaaggaagg 25020 aaggaaggaa aggaggctca gagacccaag agacaccatc aggcatacca atatacatat 25080 aatgagaggc ccagaagaag atgcagaaaa agggtcagag tatctgaaaa aataatggcc 25140 ctaaacttcc cgaacttgac cccaaaaatt aatctacaca tccaagaaga taaacaaact 25200 aaaaagaata aaatcaaagc gatccacacc taggtacatc ataatcaaat gactgaaata 25260 taaagagaga ctctcaaaac aggcaaggga cttatgtaca aaacatcttc agattaataa 25320 caaatttete atcagaaatg atgttgteaa taggeaatea gatgaeataa teaaageaet 25380 gaaagaagta gaatgtctgg gacctggaat gctggtggac acctgtaatc tcagtatttt 25440 gggtggccaa ggtgggagga tcacttgagg caaggagttg aagaccagcc tgggcagcag 25500 aaaqaqqctc tqtctctaca aaqaataaaa agattggctg aatgtggtgg tgtggacctg 25560 tagtcccagc tactcaggcg gctaaggtgg aaagatcgct tgagcccagg agttggaggc 25620 tgcagtgagc tatgactgtg ccactgcact cttgcagtgg agaccctgtc tctataaaga 25680 aaaaatgtca accaaaaact acatgcagaa aaactgcact tcaagaaatg atcagtacct 25740 tgaagctctg aaggtgctta agactgtaga tcaataccat agaaaataat ttagtattta 25800 ggaatgtaag aaaattaaga cagcettgtt tgataactac acataatact gtaactgttc 25860 ttgcactgtt ctggttattg tcaagctatg agcacaaact gatgactgaa atacagaata 25920 cagaacagga tataaaatct tatcaggtaa agttaggcaa gcaattacta gttgtaattc 25980 aacttgaagg agaaggaata aggaaccaac tcaaaccagg cagcaatgaa ttgtaaaaaa 26040 gcttaaggta aaacaaacag ggaaataaaa caactcagaa cctaagcata tcgtaagaac 26100 ctaatctaac aaggagggc ttaaactgat tattttacag cttgggtgca attatcccac 26160 aaaaaacttt caggagtttc accagtccat aaactatttg gttattagaa aatagcttta 26220 ttgggctacc ctctttgggt cccctcctt tgtatgggag ctctgttttc actctattaa 26280 atottgcaac tgcactottc tggtccgtgt ttgttacggc tcgagctgag ctttcactct 26340 ccatccacca ctgctgtttg ccgccatcgc aggcctgcca ctgacttcca tccctctgga 26400 tctagcaggg tgtccgttgt gctcctgatc cagtgagacg cccattgccg atcccgactg 26460 ggctaaagac ttgccattgt tcctacgcgg ctaagtgccc gggttcatcc taattgagct 26520 gaacactagt cactgggttc cacggttctc ttctgtgacc cgtggcttct aatagagcta 26580 taacactcac cgcgtggccc aagattccat ttattggaat ccatgaggcc aagaacccca 26640 qqtcaqaqaa cacqaqqctt qccatcatct tagaaqcaqc ccqccaccat cttcggaqtt 26700 ctgggagcaa ggacccctg gtaacaattt ggcgaccaca aagggacctg aacccgcaac 26760 catgaaggga tetecaaage ggtaatattg gaccaetttt gettgetaet etggeetate 26820 ccttagaatt ggaggaaaat actgggcacc tgtcggccgg ttaaaaacga ttagcatggc 26880 cgccagactt tagactcagg tatgaggcta tctggggaag ggctttctaa caaccctcaa 26940 cccttctggg ttgggaacct tggtctgcct ggagccagct tccactttca attttcctgg 27000 ggaagccaag ggctgactag aggcagaaag ctgtcgtccc gaactcccgg cattagccgg 27060 ttgagateat gtegeageea gaagteteta eteaacagte geceatgegt gegeteetac 27120 cttccttct gtcccacacc tcctgggtcc caaccacgac tttcttgaaa gtgtagcccc 27180 aaaattotoo ttacctotga atotacttoo totgatooot gootootagg tactaatggt 27240 tgagactttc atttcctcta gcaagttgta tctccaaagg gatctaagga agctctatgc 27300 tgcgccctta ggcatctagg ctataaaccc agggagtctt gtccctggtg tccctcctga 27360 tttaggtata cagctctaga catgggcagt tatgtgggac ctgttcccca ccaccettgc 27420

cagggcccca agtttgtaaa tggctaagag aggaaacaga gagagacaga gagaaagaga 27480 gagacaaaca gggagtcaga gaaagaaaga caaagataga aatagtaaaa aaaaacagtg 27660 tgccctattc ctttaaaagc cagggtaaat gtaaaaccta taattgataa ttgaaggtct 27720 tctccgcgac cctataacac tccaatacta ccttgttgtc agcgtaaaca agggcgtagc 27780 ctgaaaacac taagaccact gacaacccat agccttccta tcaaaaaatcc ttaacatcca 27840 gtgacctgcg gatggcccaa atgcattcaa tetgtagcgg caactgcttt gctaacagaa 27900 aaaagtagaa aagtaacttt tagaggaaac ctcattgtga gcacacctca ccggttcaga 27960 attattctaa gtcaaaaaag caaaaaggta gcttattaac tcaaaaatat taaagtatgg 28020 ggctattctg tcagaaaaag gtaatttaac actaaccact gataattccc ttaaccctgc 28080 agatttcctt acaggggatt taaatcttaa ttaccataca aaggtccgac cagacctagg 28140 aggaactccc ttcaggacag gatgatagat ggttcctccc aaatgactga ggaaaaaacc 28200 acaatgggta ttcagtaatt gatagggaga ctcttgtgga agcagagtta gaaaaattgc 28260 ctaataattg gtctcctcaa atgtcagagc tgtttgcact cagccaagcc ttaacgtact 28320 taccgaatca aaaagactat ctcaatcctg actcaaaagc ttacttatac cctctctgaa 28380 acgaatttgc ctaagaactg ttgtttatgg gaatgcatct tgatggagca gctgggttgt 28440 tatgaaatac tcaggaactc agcctagctc taggactcac ccctgagcac aaaggcaatg 28500 ttgggcacgc tggtaaagga ccactagaat ccagcagccc ggaccccttt ctttgtgatc 28560 aagaaaggcg ggaaaagggg tgagggctgc tacatcagtg agcataacta atccgataag 28620 cagaggtcca tgggtggtta cacacccgg aaaggaataa gcattaggac catagaggac 28680 gctctaggac taatgctcat cggaaaatga ctagtggtgc tggcatccct atgttctttt 28740 ttcagatagg aaacgttccc ctcaaggcaa aaacacccct aagatgtatt ctggagaatt 28800 gggaccaatt tgactctcag atgctaagaa aaaaaagaca tattcttctg cagtaccgcc 28860 tggcaacgat atactcttta agggggagaa acctggcatc ctgagggaag cataaattat 28920 aacaccatct tacagctaga cctcttttgt agaaaagaag gcaaatggtg tgaagtgtca 28980 tacgtacaaa ctttctttc attaagagac aactcgcaat tatgtaaaaa gtgtgattta 29040 tgeectacag gaageectea gagtetaeet eectaeecea geateecea gaeteettee 29100 ccaaataata aggaccccc ttcaacccaa acggtccaaa aggagataga caaaggggta 29160 aacaactaac caaagaatgc caatattccc cgattatgcc ccctccaagc ggtgggagga 29220 gaattcggcc cagccagagt gcacgtacct ttttctctct cagactttaa attaaaatag 29280 acctaggtaa attctcagat aaccctaatg gctatattga tgttttacaa ggtttaggac 29340 aatcctttga tctgatatgg agagatataa tgttactgct aaatcagaca ctaaccccaa 29400 atgacagaag tgtcgccgta actgcagcct gagagtttgg cgatctctgg tatctcagtc 29460 aggtcaatga taggtcgaca acagaggaaa gagaacgatt ccccacaggc cagcaggcag 29520 ttcccagtgt agaccctcac tgggacacag aatcagaaca tggagattgg tgccgcagac 29580 atttgctaac ttgcgtgcta gaaggactaa ggaaaactag aaagaagcct gtgagttatt 29640 caatgatgtc cactataaca cagggaaagg aagaaaatcc taccgccttt ctggagtgac 29700 taacggaggc attgaggaag catacetete tetgteaact gactetactg aaggecaact 29760 aatcttaaag gataagttta tcactcagtc agctacagac attaggaaaa aacttcaaaa 29820 gtctgcctta ggcccggaac aaaacttaga aaccctattg aacttggcaa cctcagtttt 29880 ttataataga gatcaggatg agcaggcaga atgggacaaa tgggataaaa aaaaggccac 29940 cgctttagtc atggccctca ggcaagcgga ctttggaggc actggaaaag ggaaaagcta 30000 ggcaaatcaa atgcctaata gggtttgctt ccagtgcggt ctacaaggac actttaaaaa 30060 agattgtcca aatagaaata agccgccccc tcgtccatgc acctcgtgtc aagggaatca 30120 ctqtaaqqcc cactqccca qqqqacqtaq qtcctctqaq tcaqaaqcca ctaaccaqat 30180 gatccagcag caggactgag agtgcccggg gcaagcacca gcccatgcca tcaccctcac 30240 agagecetgg gtatgettga ecattgaegg ecaggagget aactgtetee tggaeaetgg 30300 tgtggccttc tcagtcttat tttcctgtcc cagacaacgg tcctccagag ctgtcactat 30360 ccaaggggtc ctaggacagc cagtcactag atacttctcc cagccactaa gttgtgactg 30420 gggaacttca ctcttttcac atgcttttct aattatgcct gaaagcccaa ctcccttgtt 30480 agggagagac attctagcaa aagcaggggc cattatacac ctgaacatag gagaacaccc 30540 gtttgttgtc ccctgcttga ggaaggaatt aatcttgaag actgggcaac agaaggacaa 30600 tatggacgag caaagaatgc ccgtcctgtt caagttaaac taaaggattc tgcctccttt 30660 ccccaccaaa ggcagtaccc ccttagaccc gaggctcaac aaggactcca aaagattaag 30720 gacctaaaag cccaaggcct agtaaaagca tgcaatagcc cctacaataa tccaacttta 30780 ggagtacaga aacccagtgg acagtggagg ttagtgcaag atctcaggat tatcaatgag 30840 gtcactgtcc ctctatacct agctgtacct aacccttata ttctgctttc ccaaatacca 30900

gaggaagcag agtggtttac agacctggac cttaaggatg cctttttctg catccctgta 30960 catectgact ctcaattett atttgeettt gaagateett caaacccaat gteteaacte 31020 acctggactg tttcacccca agggttcagg gatagccccc atctatttgg ccaggcatta 31080 qcccaagact tgagccggtt ctcatacctg ggcactcttg tcctttggta tgtggatgat 31140 ttttactttt agccgccagt tcagaaacct tgtgccatca agtcacccaa gtgctcttaa 31200 attitictogo tacctgtggo tacaaggtit ccaaaccaaa ggotcagoto tgotcacago 31260 aggttaaata cttagggcta aaattatcca aaggcaccag ggccctcagt gcctattctg 31320 gcttatcctc atcccaaaac cctaaagcaa ctaagaggat tccttgacat aacaggtttc 31380 tgccaaatat ggattcccag gtacggcgaa atagccagac cattatatac actaattaag 31440 gaaactcaga aagccaatac ccatttagta agatggacac ctgaagcaga agcggctttc 31500 caggccctaa agaaggccct aacccaagcc ccagtgttta gcttgccaac ggggcaagac 31560 ttttctttac atgtcacaga aaaaaacaga aatagctcta ggagtcctta cacaggtcga 31620 tgagcttgca acccatggca tacctgagta aggaaattga tgtagtggca aagggttggc 31680 ctcattgttt atgggtagtg gcggcagtag cagtcttagt atctgaagca gttaaaataa 31740 tacaaggaag agatctgtgt agacatctca taacgtgaac ggcatactca ctgctaaagg 31800 agacttgtgg ctgtcagaca accgtgagga aagtaactaa aatcgtaaat ccccatggcc 31860 ctoccttate atatttttet etttactgtt etettacece ettteactet caetgeacce 31920 cctccatgct gctgtacaac cagcagctcc ccttaccaag agtttctatg aagaatgcgg 31980 cttcccagaa atattgatgc cccatcaaat aggagtttac ctaaaggaaa ctccaccttc 32040 actgcccaca cccatatgcc ccacaactgc tataactctg ccactctttg catgcatgca 32100 aatactcatt attggacagg gaaaatgatt aatcctagtt gtcctggaag acttggagcc 32160 actgtctgtc ggacttactt cacccatact ggtatgtctg aggggggtgg agttcaagat 32220 caggcaagag aaaaacatgt aaaggaagta acctcccaac tgacccgggt acatagcacc 32280 cctagccct acaaaggact agatctctta aaactacatg aaaccctcca tacccatact 32340 tgcctggtaa gcctatttaa taccaccctc actgggctcc atgaggtctc ggcccaaaac 32400 cctactaact gttggatgtg cctcccctg tatttcaggc catgcatttc aatccctgta 32460 cctgaacaat ggaacaacta cagcacagaa ataaacacca cttccgtttt agtaggacct 32520 cttgtttcca atctggaaat aacccatacc tcaaacctca cctgtgtaaa atttagcaat 32580 actgtagaca caaccaactc ccaatgcatc aggtgggtaa ctcctcccac acgaatagtc 32640 tgcctaccct caggaatatt ttttgtctgt ggtaccttag cctatcgttg tttgaatggc 32700 tetteagaat etatgtgett ceteteatte ttagtgeece catgaceatt tacactgaac 32760 aagatttata caattatgtt gtacctaagc cccacaacaa aagagtactc attcttcctt 32820 ttgttatcgg agcaggagtg ctaggtggac taggttctgg cattggcggt accacaacct 32880 ctactcagtt ctactacaaa ctatctcaag aactcaatgg tgacatggaa tgggttgccg 32940 actccctggt caccttgcaa gatcaactta acttcctagc atcagtagtc cttcaaaatt 33000 gaagagettt agaettgeta acetetgaaa gagggggaag etgtttattt ttaggggaag 33060 aatgttgtta ttatgttatt ttagcggaag aatgttgtta ttatgttaat caatcctgaa 33120 ttgtcacaga gaaagttgaa gaaattcgag attgaataca acgtagaaca gaggagcttc 33180 aaaaacacca gaccctgggg cctcctcagc caatggatgc cctggattct ccccttctta 33240 ggatctctag cagctctaat attgatactc ctctttggac cctgtatctt taacctcctt 33300 gttaagtttg tctcttccag aatcaaagtt gtaaagctac aaatcgttct tcaaatggaa 33360 ccccagatga agtccatgac taagatctac cgtggacccc tggaccggcc tactagccca 33420 tgctccaatt gtaatgatat cgaacgcacc cctcccgagg aaatctcaac tgcacaaccc 33480 ctactatgcc ccaattccgc aggaagcagt tagactggtc gtcagccaac ctccccaaca 33540 gcacttgggt tttcctgttg agtgggggga ctgagagaca ggattagctg gatttcctag 33600 gccgactaag aatcccaaag cctagctggg aaggtgacca catccacctt taaacactgg 33660 gcttgcaact tagctcacac ccgaccaatc aggtagtaaa gagagctcac taaaatgcta 33720 attagacaaa aacaggaggt aaaaaaatag ccaatcatct atcgcctgag agcacagcgg 33780 gaaggacaat gatcgggata taaacccagg cattcaagcc ggcaacggct accttctttg 33840 ggtcccctcc ctttgtatgg gagctctctc tgtcttcact ctattaaata ttgcaactgc 33900 aaaaaaaaa tagcttaatt gaagaataaa ttaatacaat aaaaggaata cattttaagt 33960 atacagttca aactgtaaca gtgttacagt ttcaagagga ccccttcaac aagatattgg 34020 gcatttccat catgccctaa aagttccttc ttgtccctta ctggttgggt ccatctctac 34080 tacaccctcc tgacctggcc cagaccttgg cctcagaaga atcattttt tgtcactaca 34140 tattagtttt gtctgttcta gaacttctta aaaacagaat catagagtat gttctctttg 34200 tattggttct ttttactcaa tgtaatgttc tgtgacattt atccatatta ttgcatgtat 34260 tattcctttt aatcctgaat agtatgctgt tttaggaata taatgcaatt gtttattcat 34320 ttacctgttg acagatatct gagctattat gatggatatt atgaataatt ctgctatgaa 34380

cacttotgta caatgittic toggacatat attiticatti tiotigagig gagotgitag 34440 aactgttgga tcagaaagta agcatatgtt gaattttgaa agaaactggt aaactcttgt 34500 ctaaagtgat ttgtaccatt ttacactcct actaataatg tatgagagtt atatttgctc 34560 cacaqcettt ttactacttt qttaatettt ttagtactgt caacettttt aatttateca 34620 atctagggaa cgtgaagtag tatctcactg ttattttcat tttcctgatg agtaacaata 34680 tegtgtatet titeatgtge ttattageea tieetatate tittgtgaaa tagttaaett 34740 aaatttgtaa ctaaaggtgc tttcctgagt ttcaggtagt aagcctattt ccctcaagtg 34800 aataaactac agtcttggaa tgaaaaatta aacacagtgg agacattttt tgtataagtt 34860 gttttactct gtgtatgtct ggtttgctta gtctattatt atatgcccca tgaaagcaaa 34920 cacagtgett attteactaa tgagtateae tageacatag aactgtgett geecaaagea 34980 tgaactcaat aaatatgtta atgtgtatgc atgcacatac atctacatgc atgtacatct 35040 atacacacat ataaacatat attaattttt agacccacaa atctaagaaa actaattctt 35100 gageetetgg tttgaagaat teteaaatta ttaacatate tttatgttee acteeacate 35160 cactgtacct gaaatagccc tactgttcta ctttggtaaa tcaggcaaat ttaatttttt 35220 aaataattaa gattocaact aattttaaaa tataatttga aagttaacaa tgaaatacat 35280 tacataaaaa gaaaatttta aataaaagca aaactaaacc caataagagg aaagaaagtt 35340 gggctgtatt tctttaatcc tttaaaattc aaatcacaca atgctccaat gaaatcttca 35400 ttaactgaac caaactatgc ccatgaaaga tctcatatgc aactgctaaa acctcaataa 35460 acatattcat cttcttgcaa aaaagatatt tctttataat atgcacatgc agtatatact 35520 attitgagge agattigtae titagteett gitceattge tiaceggetg getgieetit 35580 qtctqqtcat tqacctccaa cttaaaaaat aatacttqcc ttqtctaccc cacagaaqtg 35640 ttatgaaagt caaacaaggt agcataaagg tattttacaa gatataaagt gctataatac 35700 agattttaaa aatcactcta catcccataa tactttgttg tacaatttta gagcaatagt 35760 agaaaataac aattattgcc taattgaaaa tccagtcccg aattccataa aatgtatgat 35820 atgaacatta tagtacatca tattacgago occaaataat cactgottat atagttggtt 35880 aggatttcct tagtttgttc atatagttta tatatttatg cagtccctat tttgtgagag 35940 gcattgtgag gagcataaag acataagcac agtacagagc cttagcttct ctacatttac 36000 taaagaagac ttcttcttgg gtatttaatc aatatttaaa gtattctggg aagaaatgaa 36060 attaacttca tagactgacc ttagattact atcattacaa aaagatgcct gagtgatctg 36120 ccttttaagc actaagcatc cattctatac tttcttgtct ttacatatga gatacaaatc 36240 atatttttaa aacttttatt tacttttatt ttttagagac ggagtcttgc tctgtagccc 36300 aggctggagt acagtggcat gatcttggct caccacaatc tccacctcca cttcccaggg 36360 ticaagigaa caaatcatac tittaagcac agattotoaa catgtatoot agoatgotac 36420 tgccataact agggtgtgaa ttaagtatta aagacagctt accccaaata ttactgtaac 36480 atatatetet aaatgaaaaa gaacatatta acaactatae ttggatggga ttetgggage 36540 taacccatcc ctctctccc tttcctccaa attccatctc ctattaacac accagetete 36600 ctgagctaag cagctcctgg ggttggggaa gggtgtacat ggagaaagct agaacctcta 36660 cagtgttttc ctctctggga ggaactagca ggcatacgaa cagaaaaagc tgaataaaag 36720 gctgaatcct ttctattcct gaggcagaca gagagaagac cagggaacaa agagacttcg 36780 accaagagcc ctgccaggta ttgatacctt tgatactgag aaaatatctg ggatatgaaa 36840 tacaaatgct aaataagtat ctttgaaata ggggtaaaag aataaagggt cttgatgagt 36900 aaaatgggta gtatttttta ataacctgat aatgagcttt aggaaaaggg aaggtcaacg 36960 ttatggaatg aaaacacaga ggtaccaaat ttaaaagcat aaaaaaagt ggagggggg 37020 aacccaataa cttcatcaaa ctagcaaata acttagtatc atttctaatt agaaacgcta 37080 gaaggaaatc acttagatct gataaagact aggctataat tctaactgat gaaacactta 37140 aactgtatca attaatacca gaaaacaaac acagaaaagt ctactagaac catcattatt 37200 gtttgtaaaa acacaatagg atgagatttt tgtttttcca atgccataaa taactagaaa 37320 tggaaacaaa ataaagaaaa acaaaatcta caaaacacct ggaaataaaa agaaaaatgg 37380 tctatttgaa gaaaacctta aaatctatgc agaacataaa acaaaatctg aataaaaaga 37440 aatatcatgt tottgtotgg gaagacttaa tatcataaga aagtgaatta tatcaaaatt 37500 taaatcgaaa tttaatgtat ttccatctct aatcagacag gacactatgg ggaactgaat 37560 aagtgatttt aaaagtcatg gaaaattaat aactgagaat aaccatgaaa agtatgaaaa 37620 aaggagacaa atgaattgct ccaacagata tcagaacgct aaaaattaaat aaaaatacta 37680 ctaggataag aaaatacata tactgatgta atgaataaag aatccagaat tagattccag 37740 taagtcaaac tactttacta taaaccaggg gtggcatatt catccagtgg gaaaaggaca 37800 qtaaqaaqtq aqtaaactat qqcccactqq ccaaattqtq qcctctqcct atttttqcaa 37860

ataaagtttt actgggacaa agccaagcct atcatttgca aattgtctat aaatattttc 37920 atgttacaga atcacacagt ttcaacagag accatcttgt ctacaaagct gaaaatatct 37980 actatctggc ccttgaagaa agtttgccaa accttagttt atataataaa agatcagcta 38040 totcatagac acctatotca cacaacacat tgtgggaaag gaccttottt tttttttgag 38100 acggggtctt gctctgttga ccaggctgga ctgtagtggc atgatcatgg ctcactgcag 38160 cctcaacctc ccaggttcaa gtaatgctcc caccacagaa tcccaaacag ctgggagaga 38220 tgtgtgccac tacgcctggc taaggggcct ttttaacaga gaaagaaatc cacatactac 38280 taagaaaaag aagggcatat ttgatatata tttatatttt ttatatagat atcataaaaa 38340 tcaagatgaa ttatacagtt atattttgca atgtgtttga cggtaaaagt ttaatatcta 38400 taaaaattat tttataaaat atctttaata tatttataga tattataata taaaatatct 38460 ataaaattat tttataaaat aaaaagttaa gaagaaaaga taggcaaaac aaaatacagt 38520 gcaatttaca gaaaaccaag tccaaatggt caacaaagat aaaacagatt tataaactca 38580 ctaagtgtga gagaattatt agttaaagta aaaatatete tetataeeea caataetaet 38640 aaaaatcaga gttataatgc cctattgctg gtggagatgt aaggggagaa gcatgctctc 38700 atatactgtt agtgaaaatt taaactaata catttttgaa aagtaagctg gcaatttttt 38760 ttttaatctc taccttttga tgcaaaaact catttttggg tacctattcc ataccttaaa 38820 aaaaatacat atgcttactg tagtactgtt tataatggta aaaactagaa aaaaagaaaa 38880 cttgatagtg aatactgaac aaattacagt gcatctacag attaaacata atgcagccat 38940 taaaaaagaa taaattaggc tgggtgcggt ggctcatgcc cgtaatccca gcactttggg 39000 aggccaaagc aggcggatca cttgaggcca ggagttcgag accagcctgg ccaacatggc 39060 aaaaccctgg ctctacaaaa aatacaaaaa ttagtcgggc atggtggtgg gcacctgtag 39120 tcccagctac tcaggaggct gaggcaggag aatcacttga gcctgggaga cagagattgc 39180 agtgagccaa gatcatgcca cagcattcca gtccaggtga cagaacgaga ctctgtctca 39240 acaaaaagaa caaattaaac cctacaactc atcaacaaaa atacccaaac ccaattcaaa 39300 aatgggcaaa ggacttgaat agacatttct tcaaggatga taaacaagca catgaaaaga 39360 tgcagagcac tattcattag tgattacatc ccacatgcat taggatggct agtatgaaga 39420 acagaaaata ataaatattg gtgaagatct gaaaaacaga aacctttgtg cactgttggt 39480 gggaatgtaa agtggtacag ctactacgga aaacagtatg gccattcctc aagaaaataa 39540 aaataaaatt atcttatgat aggaatatgc atttctgggt aaatacccca aataactgaa 39600 aacagggtgt acacccattt caacatttac atgtcaattc aactgggcca gaatacccag 39660 atatttgttc aaatattctt ctggatgctt ctatatatat gttttttggc tgaggttaac 39720 atttaaattg gtggattctg agtacagcag attaccatcc acaatgtagg tgggcctcat 39780 ctactcagtt gaaggtctta cagaaaaaga ctgacctccc ttgagcaaga aagaattcag 39840 accetggett ggtgagteca gggtetgatg aggtaggetg cagacteaag gaagagetge 39960 ctaccaccac caccatgatg gttctgtttc tctggagaat gctaatacac ccctgttcat 40080 ggcagcatta ttcacaatag ccaaaaggtg gaagcaactc cagcagatga atggagaagc 40140 aaaatgtggt atgtatatac aatggaatat tattaagcct ttaaaaaagtg gaaattatat 40200 ttcaccatgt tgtcaaggct ggtctcgaac tcctgggctc aagcaaaccg cctgcctcag 40320 cttcccaaag tgctgagatt acatgtgtga gccaccacac ccagccaaaa aaaggacatt 40380 ctgacacata atacaatata gataaacaat gaggacatca tgatatgcga aataagcctg 40440 tcacaaaaag gcaattagtg tatgattcct cttgtatgag gtacctatgg atgtcaaatc 40500 cataaagtag aatggggaaa cagagagttg tttaatgggt atagagtttg ttttgcaaga 40560 agaaaagagt tttggagaat gaatgtacaa cagtgtgaac ataattaaca ctactgaaaa 40620 tggttaagat tataaatttt atgttacatt tattttacca tgattaaaaa ttaaaacaaa 40680 ataatattaa ggaaaaatac tataaataac aacaacaaaa aaaacacctc aagcaactta 40740 cattcacctg ggaaacagaa tacatcctat tctgctagag atatatctgc agttcaaaat 40800 ttattacaaa tgatgttgtg tatctttttg aaatgactga aaaactaaat taaaagcaat 40860 aatattcagt ttactaacca gtaagtcctt ctttcatggt tcctgacttt tctgtaagat 40920 gttattgcaa gatatctact aaaatggaaa acaactgaaa aggcaaaatt ataatttctt 40980 atcaacatcg ctaaaaccct ggaggggaag aatcctaaca aacatggcca taatttgcca 41040 gagtctaaaa tttggctcct tcttcagttt agaaggtgcc aagttaatcc ctgacatcct 41160 agtttccatt ttcaaaaatg tacttttct ctccccaaac cggtatctag attcttaaat 41220 atttttagca catagaagtt aaatagattt gcttaaccaa aatagccagt aaacctccca 41280 aaagaattaa aatattaatg gegetttaat gatacaaatg aacaacttta cattcaateg 41340

tcaatgggaa aggaagcaga attctgagga ttatgaaagt aaacaaaacg aagttcaaat 41400 totactttat tttacttttt tgtaactaat gaacaacttc ttccaaagac aagtaggaaa 41460 tacaaaaatt agccaggcat ggcacatgcc tgtagtcctg gttacttgga aggctgaagt 41520 qqqtqqatcq cttqaqccqq qaaqqcaqaq qctqtaqtqa qctqaqatca catcactqca 41580 ggcgcagtgg ctcacacttg taattccage actttgggag gctgaggcag gtggttcace 41700 tgaggtcagg agttctagac cagcctgacc aatatggtga aaccctgtct ctactaaaaa 41760 tacaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc aattgtaatc ctagctactc gggaggctga 41820 ggcaggaaaa tcgcctgaac ccaagaggcg gaggtttcag tgagccgaga ttgcactagt 41880 gcactccagc ctgggcgaca gagcaagact tcatctcaaa ataaataaat aagtaagtaa 41940 ataaaattaa aaaatatata aaaataaaac aaagataagt aggaaccatc ctttttttt 42000 ttttttttt ttttttaa agatagggtc tgtttctgat gcccaggctt gagtgtagtg 42060 gcatgateat ggcteactgc aaecttgace teteaaatae aagtgaetet cetaceteag 42120 cctcccaagt agctgggact acaggtgctt accaccccat ccggctcatt taaaaaaatt 42180 tttttgtaga ggtggggtct cactatgttg tatccaggct ggtctcattt taactttatt 42240 agaaaacaag cattgtttta tcagcttctt gtttttttaa aactaaaaat aacactgcta 42300 ggttgtttct atgaagattc tctaaattta tttataacct taagaataac atgtagaaca 42360 aagtagatga ctgaatgatc tttgttgaat aaatatgaat ggatattcaa ataattaaaa 42420 atctcttaag atctcccatt ctttacagga tacagagaaa actcgttaat atggcctgac 42480 ttttaccttt gcagccttat ccaaactctg tggtcaagac aaacaggttg tccttatact 42540 tacaacqtcc ccctttqcct acaaaqctct tctcatqact ctttqcctat cttaaqttca 42600 cctatctgtc aaatctctgg gaatgcaaca tttcctcaag gtagccttct ctcctcccaa 42660 actagaacaa attottootg gggcattagg tttttattgc actgtatgtc tottottoac 42720 agcaatcaca gttccaatgt tatatttgta ttcttagttg atttgtttct ttccaccttt 42780 agactataac cttctaaggg gtcacacata atatcgatca tcagttgtat cccttgtgca 42840 tagcacaggg catggcaggc aaatatgtgt gtaaataaac ttgttgaatg aatcaatgag 42900 acacactttt cttacccaaa gtataatggc aggataacat ttatcaatct attgcttctt 42960 gaaaaacaga tatgatgtgc ttaattttca ttttacatct caaataccaa tgcctaagga 43020 attcacagtc attttacaaa tctttttqac aaatgccttc attaatcacc acctgtttac 43080 aagtqctaaa taacattttq qttacattct qtaacatttc ctqcacttaa tqtcatctct 43140 agaatactgg ctaatatgaa gcacctggac ttcaggaaca caaacctgaa actaacacac 43200 caaactaaac tgttatgtaa atgacagaaa tgacacattt tggtctgcaa catctctaga 43260 tggcttttgg accaattcaa cttttaccac taaaaatcgg tcacctgact atagtcattt 43320 tgagctcatg ataaatgaat tacagatgaa aaataaatag tttgatgaca atctttacaa 43380 aagtttatct tcaaagaata ccaccagtca caggtattct aggctcctat caacttattt 43440 ggtcagggca gacttcactt ttcatgataa ttatgttctg aaaattctac aaacttaatg 43500 attacaaaca aaagtcatag tttgctcata aatcaggcct aggtctggat tctagttctt 43560 ccatttttca tttgttcact gaggcaagtg acttaaaatt ccctagcctc agtttcctca 43620 catqtaaaat caqataatqa ttcctattcc taaqatqqtt ttqaqqcttc aacaaqataa 43680 gatgggcctc actcaagcat gctcagtact ctgtctctct ctctccggtt atgcagaaat 43740 tctattagga ttctgcaaag taaaataaat atttcagtaa aaattatgcc ctttattaat 43800 gaatctagat tttcagattt tccttaaatt tacttagtaa cttaagggct caaatattat 43860 agagatttgt atctagtatt ttaaagaaat gaaaggtgtt aatcaaaatg ctgcacaaat 43920 aaatgctaca tttaacaaac agaatatcac aaccatacaa actaatcaga tataaagaag 43980 tcagcaacag aaatctgatg ttgcctttag atcacacaat taggcaaaca aaaatagagt 44040 tccatcctcc tttggtcaag gccatggttg aagactgaat accaaatagg gaaataggaa 44100 aaqccaqqaa atqqcaaatt aqcaaaaact qqactcctta atttttatat tcattttcat 44160 atttcacttc taaaacttta attaaattca aataaaaacc aaaatggaac tgagataaag 44220 ccaaaaggaa agttatgtag gtcaaatgag aacctatatt gtccttaggc tctttgttgc 44280 tttctgttta aggaaaaact gcccaagtgc cttgacacat taaagatcaa gcaggaggtt 44340 ctgccgagag tccccatctg gcagccaggt tttgtcaagc aaattttgag aattctctac 44400 cctcccactt tctatctaat tatagcactt tataaaaacc attctctctc tgtctctgtc 44460 ttaatctgac aattttcccc taaaacagaa taaattcaaa aaggaaaacc tttcctctgt 44640 acacatgcac tatattctga caataataat tcctaaatta agtataatac attttcccta 44700 caggagttta aagaagttac agtaaagaat ctcttgtata aatatatatg ccagaacttg 44760 acccaaataa gtgctgagag gtataaatct caaaacagtt teeggaetet ttgtgaaatg 44820

```
tcttcaqaqt ctqcqatata ttttcttcaa ctaaattata caaqtaaqat attttqctqq 44880
qctqtqqqaa tqccttacqq catqttactq tqqaqctcat gqtaaaataq aaagaatata 44940
aataattaaa ataaaattga caaatgataa atgatttaat aaattagaaa ttcaaatgcc 45000
gggcactttt ctagaacctg gacacaaagc atgaacctaa caataacccc gccttcatga 45060
aaaatatgga ctatttgaaa attatacctg caacactaaa taaatattct tcattcttcc 45120
agtatatiga gatgtttact ttcaattaga caatttgctt tcctctctga acacatagtt 45180
atgtgatggc totataaaaag attttaaaat aactatagaa ggaactattg gtaaagactg 45240
tgggatacta aaaatggcta caaagaaagt tatgacaaaa cctctgagtt tgaatggaag 45300
tcctactaga ttagagtcta agcctgtgac attatgcttc tggttcttgt tcttaaatgc 45360
ttttctcatt aatagtatgt aacttacttc ctggaatgcc attcattaaa aaaatattta 45420
atatttgcta aatgtcaata tttatgccag cacttttaaa gtacagaaac atggagtttc 45480
tttacctcat gcaaatatgc tgtgagaaag acttaagagc ctattgccta ctttgtggta 45540
caacactgaa gactcaccat ccaaaacaaa cagacttagt aaattcttgt gatttgcagt 45600
agttctgttc tataaggtta ccacaaacac tgaaatcatc gctcctgggg gaatacaagg 45660
ttatgtttcc gtgagccctc ggtcacaaca tgttcattaa ctgatcaata cataaccttg 45720
ttctatgtgt gtttctgttt aaaaagagca cttcagtgct acatttggag tctgttttaa 45780
acagcaaaat cactaataaa aagcacaaaa atgtaaaagc atggcactac atacactgtg 45840
acaagaaggc ttgtttatag tatgacagct gagacaagaa ggtagagcct cgctttgatc 45900
aacctctgct gggaaatgag catcaggtga atcaattttt caccactctg aatgaccgta 45960
aaagtqctcc aagtactqac tttqgggtta cacataaatt ttagtaagca tgtgaatctg 46020
ccaatatgaa atctacaaat aatgagtacc aaatgcatat gagtcaaata tttcagtgcg 46080
gtatctgact tgattgccac tgaaagacac agtttggaaa acccctaata aataccgttt 46140
agttactatg cagacaaaga gttctacact agagtgcttc aattaagatg tctgaggctt 46200
tcataaatgg atgttttta aaatgttatt tcctacctga tatattctaa aggggatata 46260
acgaaatcca ttttcttctg caggatattc catgagtttc cgattgatgg cccaaaactg 46320
                                                                  46340
gtcaaatctg tctgtaatga
<210> 67
<211> 773
<212> ADN
<213> Homo sapiens
actgagagac aggactagct ggatttccta ggctgactaa gaatccctaa gcctagctgg 60
qaaqqtgacc acatccacct ttaaacacgg ggcttgcaac ttagctcaca cctgaccaag 120
gaaggtgacc acaccctcct ttaaacacag agcttgtaac tcagctcaca cccgaccaat 180
caggtagtaa agagagctca ctaaaatacc aattaggcta aaaacaggag gtaaagaaat 240
aatcaaatca totatogoot gagagcacag ggggagggac aatgatoggg atataaacco 300
aggcatttga gccagatcag gtaaccctct ttgggtcccc tcacactgta tgggagctct 360
gitttcactc tattaaatct tgcaactgca cactettctg gtccatgttt gttccggctc 420
aagctgaget tttgctegee gtecaccact getgaatgee gecattgeag acetgeeett 480
gacttccacc cctccggatc cggcagagtg tccgctgcac tcctgatcca gcgaggcacc 540
cattgccact cccgatcagg ctaaaggctt gccattgttc ctgcacagct aagtgcctgg 600
gttcatccta atcaggctga acactggtcg ctgggttcca cggttctctt ccatgactca 660
cagettetaa tagagetata acacteacea catggeecaa ggtteeatte gttggaatee 720
atqaqqccaa qaaccccaqq tcaqaqaata aaaggcccgc cccatcttgg gag
<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Phe Leu Gly Glu Glu Cys Cys Tyr Tyr Val
```

```
<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69
Leu Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu
<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Cys Leu Pro Leu Asn Phe Arg Pro Tyr Val
<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 71
Gly Leu Leu Ser Gln Trp Met Pro Trp Ile
<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 72
Cys Leu Pro Ser Gly Ile Phe Phe Val
<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 73
Trp Met Pro Trp Ile Leu Pro Phe Leu
```

```
<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 74
Ile Arg Trp Val Thr Pro Pro Thr Gln Ile
<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 75
Leu Arg Asn Thr Gly Pro Trp Gly Leu Leu
<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 76
Leu Arg Thr His Thr Arg Leu Val Ser Leu
                5
<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 77
Lys Arg Val Pro Ile Leu Pro Phe Val Ile
<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 78
Cys Arg Cys Met Thr Ser Ser Ser Pro Tyr
```

```
<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 79
Thr Arg Val His Gly Thr Ser Ser Pro Tyr
<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Ala Arg Glu Lys His Val Lys Glu Val Ile
<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 81
Ser Arg Ile Glu Ala Val Lys Leu Gln Met
<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 82
Ser Gln Trp Met Pro Trp Ile Leu Pro Phe 1 \hspace{1cm} 5 \hspace{1cm} 10
<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 83
Cys Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile
```

```
<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84
Phe Tyr Tyr Lys Leu Ser Gln Glu Leu
<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Thr Tyr Thr Thr Asn Ser Gln Cys Ile
<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 86
Ser Phe Leu Val Pro Pro Met Thr Ile
1
<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 87
Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile Val
<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 88
Leu Phe Asn Thr Thr Leu Thr Gly Leu
```

```
<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89
Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu
<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 90
Arg Trp Val Thr Pro Pro Thr Gln Ile
<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 91
Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile
<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 92
Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val
<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 93
Gly Ala Leu Gly Thr Gly Ile Gly Gly Ile
```

```
<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94
Leu Pro Phe Val Ile Gly Ala Gly Val Leu
<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 95
Arg Arg Pro Leu Asp Arg Pro Ala Ser
<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96
Phe Arg Pro Tyr Val Ser Ile Pro Val
1
<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97
Arg Arg Ala Leu Asp Leu Leu Thr Ala
<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 98
Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn Ile
```

```
<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 99
Asp Arg Ile Gln Arg Arg Ala Glu Glu Leu
<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 100
Leu Arg Thr His Thr Arg Leu Val Ser Leu
<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 101
Glu Arg Val Ala Asp Ser Leu Val Thr Leu
<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 102
Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu Leu
1 5
<210> 103
<211> 10
<211> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 103
Gln Phe Tyr Tyr Lys Leu Ser Gln Glu Leu
```

```
<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 104
Gln Trp Met Pro Trp Ile Leu Pro Phe Leu
<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 105
Cys Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile Val
<210> 106
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 106
Asn Phe Val Ser Ser Arg Ile Glu Ala Val
1 5
<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 107
Gly Pro Leu Val Ser Asn Leu Glu Ile
<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 108
Leu Pro Leu Asn Phe Arg Pro Tyr Val
```

```
<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 109
Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile
<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 110
Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys Thr Lys Ile
<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 111
Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val
<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 112
Arg Glu Lys His Val Lys Glu Val Ile
<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 113
Lys Pro Arg Asn Lys Arg Val Pro Ile Leu
```

```
<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114
Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Ala Leu
<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 115
Ala Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Ala Leu
                5
<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 116
Leu Pro Phe Val Ile Gly Ala Gly Val
<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 117
Asp Leu Tyr Ser Tyr Val Ile Ser Lys
 1
<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 118
Thr Glu Gln Asp Leu Tyr Ser Tyr Val Ile
```

83

```
<211> 2615
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 119
gaattccggg aagccagacg gttaacacag acaaagtgct gccgtgacac tcggccctcc 60
agtgttgcgg agaggcaaga gcagcgaccg cgcacctgtc cgcccggagc tgggacgcgc 120
qcccqqqcqq ccqqacqaaq cqaqqqqa ccqccqaggc tgcccccaag tgtaactcca 180
qcactgtgag gtttcaggga ttggcagagg ggaccaaggg gacatgaaaa tggacatgga 240
ggatgcggat atgactctgt ggacagaggc tgagtttgaa gagaagtgta catacattgt 300
gaacgaccac ccctgggatt ctggtgctga tggcggtact tcggttcagg cggaggcatc 360
cttaccaagg aatctgcttt tcaagtatgc caccaacagt gaagaggtta ttggagtgat 420
gagtaaagaa tacataccaa agggcacacg ttttggaccc ctaataggtg aaatctacac 480
caatgacaca gttcctaaga acgccaacag gaaatatttt tggaggatct attccagagg 540
ggagetteae caetteattg aeggetttaa tgaagagaaa ageaaetgga tgegetatgt 600
gaatccagca cactetecee gggagcaaaa eetggetgeg tgtcagaacg ggatgaacat 660
ctacttctac accattaagc ccatccctgc caaccaggaa cttcttgtgt ggtattgtcg 720
ggactttgca gaaaggcttc actaccctta tcccggagag ctgacaatga tgaatctcac 780
acaaacacag agcagtctaa agcaaccgag cactgagaaa aatgaactct gcccaaagaa 840
tgtcccaaag agagagtaca gcgtgaaaga aatcctaaaa ttggactcca acccctccaa 900
aggaaaggac ctctaccgtt ctaacatttc acccctcaca tcagaaaagg acctcgatga 960
ctttagaaga cgtgggagcc ccgaaatgcc cttctaccct cgggtcgttt accccatccg 1020
ggccctctg ccagaagact ttttgaaagc ttccctggcc tacgggatcg agagacccac 1080
gtacatcact cgctcccca ttccatcctc caccactcca agcccctctg caagaagcag 1140
ccccgaccaa agcctcaaga gctccagccc tcacagcagc cctgggaata cggtgtcccc 1200
tgtgggcccc ggctctcaag agcaccggga ctcctacgct tacttgaacg cgtcctacgg 1260
cacggaaggt ttgggctcct accetggcta cgcaccetg ccccacetec cgccagettt 1320
catececteg tacaacgete actaececaa gtteetettg ecceetaeg geatgaattg 1380
taatggcctg agcgctgtga gcagcatgaa tggcatcaac aactttggcc tcttcccgag 1440
getgtgeect gtetacagea atetectegg tgggggeage etgeeceaec ceatgeteaa 1500
ccccacttct ctcccgagct cgctgccctc agatggagcc cggaggttgc tccagccgga 1560
gcatcccagg gaggtgcttg tcccggcgcc ccacagtgcc ttctccttta ccggggccgc 1620
cqccaqcatg aaggacaagg cctgtagccc cacaagcggg tctcccacgg cgggaacagc 1680
cgccacggca gaacatgtgg tgcagcccaa agctacctca gcagcgatgg cagccccag 1740
cagcgacgaa gccatgaatc tcattaaaaa caaaagaaac atgaccggct acaagaccct 1800
tccctacccg ctgaagaagc agaacggcaa gatcaagtac gaatgcaacg tttgcgccaa 1860
gactttcggc cagctctcca atctgaaggt ccacctgaga gtgcacagtg gagaacggcc 1920
tttcaaatgt cagacttgca acaagggctt tactcagctc gcccacctgc agaaacacta 1980
cctggtacac acgggagaaa agccacatga atgccaggtc tgccacaaga gatttagcag 2040
caccagcaat ctcaagaccc acctgcgact ccattctgga gagaaaccat accaatgcaa 2100
ggtgtgccct gccaagttca cccagtttgt gcacctgaaa ctgcacaagc gtctgcacac 2160
ccgggagcgg ccccacaagt gctcccagtg ccacaagaac tacatccatc tctgtagcct 2220
caaggttcac ctgaaaggga actgcgctgc ggccccggcg cctgggctgc ccttggaaga 2280
totgacocga atcaatgaag aaatcgagaa gtttgacatc agtgacaatg ctgacoggot 2340
cqaqqacqtq qaqqatqaca tcaqtqtqat ctctqtagtq qagaaqgaaa ttctgqccgt 2400
ggtcagaaaa gagaaagaag aaactggcct gaaagtgtct ttgcaaagaa acatggggaa 2460
tggactcctc tcctcagggt gcagccttta tgagtcatca gatctacccc tcatgaagtt 2520
gcctcccagc aacccactac ctctggtacc tgtaaaggtc aaacaagaaa cagttgaacc 2580
aatggatcct taagattttc agaaaacact tattt
<210> 120
<211> 29
```

<212> PRT

<210> 119

<213> Homo sapiens

<400> 120				
Leu Gln Ası	n Arg Arg Ala Le 5	u Asp Leu Leu 10	Thr Ala Glu Arg	Gly Gly 15
Thr Cys Let	ı Phe Leu Gly Gl 20	u Glu Cys Cys 25	Tyr Tyr Val	
<210> 121 <211> 21 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 121 cttcaaacaa	caaccaggag g			21
<210> 122 <211> 20 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 122 ttggggaggt	tggccgacga			20

Interna al Application No PCT/FR 99/01513

. classification of subject matter PC 6 C12N15/48 C120 A. CLASS C1201/70 C07K14/15 A61K31/70 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N C12Q C07K A61K IPC 6 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. WO 98 23755 A (BIO MERIEUX) Χ 1,3-12, 4 June 1998 (1998-06-04) 14-36 Comparez nucléotides 1-1462 de SEQ ID NO:117 avec nucléotides 928-2390 de SEQ ID NO:1 de la présente demande; comparez SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de la présente demande Х Database GenBank. Séquence HSAC 000064 1-4,13Clone humain BAC RG083M05 de 7q21-7q22, séquence complet. 17 novembre 1996. XP002118730 Comparez nucléotides 28000-38500 d' ACOOO64 avec SEQ ID NO:3 -/--Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Χ Х ° Special categories of cited documents : "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention citation or other special reason (as specified) cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 1 1 11, 99 18 October 1999 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Cupido, M Fax: (+31-70) 340-3016

Interne al Application No PCT/FR 99/01513

		PC1/FK 99/01515
<u> </u>	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALLIEL PM ET AL: "Séquences rétrovirales endogènes anlogues à celle du nouveau rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques (première partie)" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 495-499, XP002101380 MONTREUIL FR figures 2,3	1,3-12, 14-36
X	Database GenBank Séquence AC X93499 mRNA de H. sapiens pour la protéine rab7 10 février 1997 XP002119234 & VITELLI R ET AL: "Molecular cloning and expression analysis of the human rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 229, no. 3, 1996, pages 887-890, ORLANDO, FL US	1-4
X	FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 February 1997 (1997-02-07) cited in the application the whole document	1,3-12, 14-36
P,X	WO 99 02666 A (BIO MERIEUX) 21 January 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs 130, 117, 114 et 120 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de cette demande	1,3-12, 14-36
P,X	WO 99 02696 A (BIO MERIEUX ;BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 January 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs: 4, 5, 7, 9 et 11 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande.	1,3-12, 14-36
P,X	ALLIEL PM ET AL: "Rétrovirus endogènes et sclérose en plaques. II. HERV-7q" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 857-863, XP002101381 MONTREUIL FR the whole document	1,3-12, 14-36

Internation Application No
PCT/FR 99/01513

	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	In the same of the
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 26972 A (GENETICS INSTITUTE, INC.) 3 June 1999 (1999-06-03) comparez SEQ ID NO:4 avec a.a. 131-668 de séquence 22 de cette demande	1-4
A	MITANI M ET AL: "Suppressive effect on polyclonal B-cell activation of a synthetic peptide homologous to a transmembrane component of oncogenic retrovirus"  PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 84, no. 1, January 1987 (1987-01), pages 237-240, XP002118729  WASHINGTON US cited in the application the whole document	24,25

International application No. PCT/FR 99/01513

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. X	Claims Nos.: 8 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
S	ee supplemetary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
S	see supplementary sheet
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. X	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remar	k on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority found several (groups of) inventions in the international application, namely:

1. Claims: 1, 9, 21-23, 26 (wholly), 28, 10-20 and 27-37 (partly)

Nucleic acid fragments derived from HERV-7q env, diagnostic reagents, diagnostic applications and kits, peptides, pharmaceutical compositions and applications, antibodies and corresponding transgenic animals.

2. Claims: 2-7, 10-20, 27-37 (all partly)

Nucleic acid fragments derived from HERV-7q gag, diagnostic reagents, diagnostic applications and kits, peptides, pharmaceutical compositions and applications, antibodies and corresponding transgenic animals.

3. Claims: 2-7, 10-20, 27-37 (all partly)

Human nucleic acid fragments similar to HERV-7q gag, diagnostic reagents, diagnostic applications and kits, peptides, pharmaceutical compositions and applications, antibodies and corresponding transgenic animals.

4. Claims: 24, 25

Compositions comprising a CKS-type motif, inasmuch as said compositions do not contain a sequence as per the first invention.

International application No.

PCT/FR 99/01513

Continuation of Box I.2

Claim No: 8

Claim 8 concerns a very wide variety of compounds. A support basis as defined in PCT Article 6 and a description as defined in PCT Article 5 can however be found for only a very limited number of the claimed compounds. In the present case, the claims are so lacking in support basis and the disclosure of the invention in the description is so limited that it is impossible to carry out any significant search concerning the whole claimed spectrum.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chaper II.

h...ormation on patent family members

Internar pl Application No PCT/FR 99/01513

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 982375	5 A	04-06-1998	EP	0942987 A	22-09-1999
FR 273750	 Э А	07-02-1997	AU	6823296 A	05-03-1997
	- ,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	BG	101355 A	30-12-1997
			BR	9606566 A	30-12-1997
			CA	2201282 A	20-02-1997
			CZ	9701357 A	17-06-1998
			EP	0789077 A	13-08-1997
			WO	9706260 A	20-02-1997
			HU	9900425 A	28-05-1999
			JP	11502416 T	02-03-1999
			NO	971493 A	03-06-1997
			NZ	316080 A	29-04-1999
			PL	319512 A	18-08-1997
			SK	56797 A	09-09-1998
WO 990266	6 A	21-01-1999	FR	2765588 A	08-01-1999
			AU	8545098 A	08-02-1999
WO 990269	6 A	21-01-1999	AU	8447098 A	08-02-1999
WO 992697	2 A	03-06-1999	AU	1417899 A	15-06-1999

Dem: Internationale No PCT/FR 99/01513

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C12N15/48 C12Q1/70

C07K14/15

A61K31/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C12N C12Q C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUM	ENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 23755 A (BIO MERIEUX) 4 juin 1998 (1998-06-04) Comparez nucléotides 1-1462 de SEQ ID NO:117 avec nucléotides 928-2390 de SEQ ID NO:1 de la présente demande; comparez SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de la présente demande	1,3-12, 14-36
X	Database GenBank. Séquence HSAC 000064 Clone humain BAC RG083M05 de 7q21-7q22, séquence complet. 17 novembre 1996. XP002118730 Comparez nucléotides 28000-38500 d' AC00064 avec SEQ ID NO:3	1-4,13

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
"Catégories spéciales de documents cités:  "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date  "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)  "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens  "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention  "X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  "Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
18 octobre 1999	A 1 11. 99
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationa	ale Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Cupido, M

Dem. Internationale No PCT/FR 99/01513

OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'Indicationdes passages per	rtinents no. des revendications visées
ALLIEL PM ET AL: "Séquences rétrovirales endogènes anlogues à celle du nouveau rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques (première partie)" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 495-499, XP002101380 MONTREUIL FR figures 2,3	1,3-12, 14-36
Database GenBank Séquence AC X93499 mRNA de H. sapiens pour la protéine rab7 10 février 1997 XP002119234 & VITELLI R ET AL: "Molecular cloning and expression analysis of the human rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 229, no. 3, 1996, pages 887-890, ORLANDO, FL US	1-4
FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 février 1997 (1997-02-07) cité dans la demande le document en entier	1,3-12, 14-36
WO 99 02666 A (BIO MERIEUX) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs 130, 117, 114 et 120 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de cette demande	1,3-12, 14-36
WO 99 02696 A (BIO MERIEUX ;BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs: 4, 5, 7, 9 et 11 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande.	1,3-12, 14-36
ALLIEL PM ET AL: "Rétrovirus endogènes et sclérose en plaques. II. HERV-7q" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 10, octobre 1998 (1998-10), pages 857-863, XP002101381 MONTREUIL FR le document en entier  -/	1,3-12, 14-36
	ALLIEL PM ET AL: "Séquences rétrovirales endogènes anlogues à celle du nouveau rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques (première partie)" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 495-499, XP002101380 MONTREUIL FR figures 2,3  Database GenBank Séquence AC X93499 mRNA de H. sapiens pour la protéine rab7 10 février 1997 XP002119234 & VITELLI R ET AL: "Molecular cloning and expression analysis of the human rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 229, no. 3, 1996, pages 887-890, ORLANDO, FL US  FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 février 1997 (1997-02-07) cité dans la demande le document en entier WO 99 02666 A (BIO MERIEUX) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO: 1-3 ad cette demande et SEQ ID NO: 1-3 ad cette demande et SEQ ID NO: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO: 1-3 de cette demande. WO 99 02696 A (BIO MERIEUX); BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOS: 4, 5, 7, 9 et 11 avec SEQ ID NOS: 1-3 de cette demande.  ALLIEL PM ET AL: "Rétrovirus endogènes et sclérose en plaques. II. HERV-7q" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 10, octobre 1998 (1998-10), pages 857-863, XP002101381 MONTREUIL FR le document en entier

Deme Internationale No PCT/FR 99/01513

Catégorie °	identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
Р,Х	WO 99 26972 A (GENETICS INSTITUTE, INC.) 3 juin 1999 (1999-06-03) comparez SEQ ID NO:4 avec a.a. 131-668 de séquence 22 de cette demande	1-4
Α	MITANI M ET AL: "Suppressive effect on polyclonal B-cell activation of a synthetic peptide homologous to a transmembrane component of oncogenic retrovirus"  PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 84, no. 1, janvier 1987 (1987-01), pages 237-240, XP002118729  WASHINGTON US cité dans la demande le document en entier	24,25

C ande internationale n° PCT/FR 99/01513

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)
Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:
1. Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. X Les revendications n°s 8 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. Les revendications nos sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).
Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)
L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:
voir feuille supplémentaire
Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. X Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n <sup>os</sup>
Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n os
Remarque quant à la réserve  Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposar  Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

### SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 8

Le revendication 8 présente à trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité q'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

#### SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1, 9, 21-23, 26 (complet), 28, 10-20 et 27-37 (partiellement)

Fragments d'acide nucléique derivé du HERV-7q env, réactifs de diagnostic, applications et kits diagnostiques, peptides, compositions et applications pharmaceutiques, anticorps et animaux transgéniques correspondants.

2. revendications: 2-7, 10-20, 27-37( tous partiellement)

Fragments d'acide nucléique derivé du HERV-7q gag, réactifs de diagnostic, applications et kits diagnostiques, peptides, compositions et applications pharmaceutiques, anticorps et animaux transgéniques correspondants.

3. revendications: 2-7, 10-20, 27-37( tous partiellement)

Fragments d'acide nucléique humaines similaires à HERV-7q (SEQ ID NOs: 4-21 et 61), réactifs de diagnostic, applications et kits diagnostiques, peptides, compositions et applications pharmaceutiques, anticorps et animaux transgéniques correspondants.

4. revendications: 24, 25

Compositions comprenant un motif de type CKS, dans la mesure ou ces compositions ne contiennent pas une séquence selon la première invention.

Renseignements relatifs aux ...embres de familles de brevets

Demanr Sternationale No
PCT/FR 99/01513

Document brevet cité au rapport de recherche			Date de Membre(s) de publication famille de brev				
WO	9823755	Α	04-06-1998	EP	0942987	Α	22-09-1999
FR	2737500	A	07-02-1997	AU	6823296		05-03-1997
				BG	101355	Α	30-12-1997
				BR	9606566	Α	30-12-1997
				CA	2201282	Α	20-02-1997
				CZ	9701357	Α	17-06-1998
				EP	0789077	Α	13-08-1997
				WO	9706260	Α	20-02-1997
				HU	9900425	Α	28-05-1999
				JP	11502416	Т	02-03-1999
				NO		A	03-06-1997
				NZ		A	29-04-1999
				PL	319512	A	18-08-1997
				SK	56797		09-09-1998
WO	9902666	Α	21-01-1999	FR	2765588	Α	08-01-1999
				AU	8545098	Α	08-02-1999
WO	9902696	Α	21-01-1999	AU	8447098	Α	08-02-1999
WO	9926972		03-06-1999	AU	1417899	Δ	15-06-1999